

SUR LE TRAITEMENT
DE L'ÉTAT DE MAL ASTHMATIQUE
PAR LA CORTISONE ET L'A. C. T. H.

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 7 Juillet 1952

PAR

Charles-Mathieu BANDINI

né le 2 Décembre 1927 à Sermano (Corse)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Pédiatrie et de Puériculture

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. POINSO, *Président*

PIERI
RECORDIER
H. MONGES

MARSEILLE

IMPRIMERIE GÉNÉRALE DE PROVENCE
16, Rue des Convalescents, 16

1952

SUR LE TRAITEMENT
DE L'ÉTAT DE MAL ASTHMATIQUE
PAR LA CORTISONE ET L'A. C. T. H.

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE N°

SUR LE TRAITEMENT
DE L'ÉTAT DE MAL ASTHMATIQUE
PAR LA CORTISONE ET L'A. C. T. H.

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 7 Juillet 1952

PAR

Charles-Mathieu BANDINI

né le 2 Décembre 1927 à Sermano (Corse)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Pédiatrie et de Puériculture

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. POINSO, *Président*

PIERI
RECORDIER
H. MONGES

MARSEILLE
IMPRIMERIE GÉNÉRALE DE PROVENCE
16, Rue des Convalescents, 16

1952

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN

Assesseur : F. RIMATTEI

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : MM. GAUJOUX, AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX,
OLMER, ROCHE, GABRIEL, HECKENROTH, BELTRAMI, BREMOND

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} PERRIN

Professeurs

Anatomie	MM. GRISOLI
Anatomie Pathologique et Carcinologie Clinique.....	N...
Bactériologie et Pathologie Générale.....	POURSINES
Chimie Analytique et Hydrologie.....	RIMATTEI
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique.....	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expé- rimentale	DE VERNEJOUL
Clinique Dermato-Syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	MMATTEI
Clinique Médicale	POINSSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologie	VAYSSIÈRE
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	BALANSARD
Histologie	ROMIEU
Hygiène et Médecine Préventive	VIOLLE
Médecine Légale et Médecine du Travail.....	MOSINGER
Parasitologie	SAUTET
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pharmacodynamie et Matière Médicale	F. MERCIER
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ARNOUX

Agrégés libres

MM. AUDIER	CHOSSON	IMBERT
BERTHIER	DOR	RECORDIER
BRAHIC	FIGARELLA	

Agrégés en exercice

MM. BERNARD	LAVAL	PAOLI
GRANJON	LENA	RAYBAUD
HENRY	MONGES Henri	VAGUE
JOUE	OLLIVIER	
LAMY	OURGAUD	

Maîtres de Conférence agrégés

MM. DONNET	MOURGUE	RANQUE
DUMAZERT	PELLISSIER	ROUX
GASTAUT	PICARD	

Chargés des fonctions d'agrégés

Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	MM. CARREGA
Pharmacodynamie et Matière Médicale	J. MERCIER

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

*dont le bonheur aurait été si grand en
ce jour.*

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE ET A MA MERE

*Bien faible témoignage de mon
amour filial et de ma profonde recon-
naissance pour tous les sacrifices qu'ils
se sont imposés.*

A MON FRERE ET A MA SŒUR

En gage de ma tendre affection.

A TOUS MES ONCLES ET TANTES

*Qu'il me soit permis d'exprimer ici
ma gratitude envers ceux dont l'ensei-
gnement me fut si profitable.*

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. POINSO

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PIERI

Professeur de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueux dévouement et de notre profonde gratitude pour son enseignement thérapeutique.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A.-M. RECORDIER

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse. Nous le remercions de la façon bienveillante dont il nous accueillit toujours dans son service.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. MONGES

Médecin des Hôpitaux

Très respectueusement.



A MES MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE DE LYON
ET DE MARSEILLE

A MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE J. DELAHOUSSE
Médecin des Hôpitaux Coloniaux

*En remerciement pour toutes les
connaissances acquises au cours de
notre année de stage dans son service
à l'Hôpital Michel-Lévy.*

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A MES CAMARADES DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A MES COMPAGNONS D'ETUDE LES DOCTEURS

L. AUBERT
P. ALLEMAND
R. BOYER

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie fort anciennement connue, mais le nombre des pathogénies qui ont été soutenues successivement par divers auteurs témoigne de l'ignorance dans laquelle nous sommes quant à la cause intime de cette affection. De ce fait, un traitement étiologique certain ne pouvant être appliqué, la thérapeutique a de très nombreux échecs à son actif.

Dans notre travail, nous envisagerons seulement l'état de mal asthmatique rebelle, que Moncorgé qualifie de « maladie d'implacable persécution ». Dans le lot des multiples thérapeutiques que nous rappellerons brièvement, certaines comme la pyrétothérapie par injections de vaccins, de peptones ou d'huile soufrée, semblent agir en faisant intervenir la glande surrénale. Des résultats ont été obtenus par cette méthode. Or, actuellement nous avons à notre disposition l'hormone hypophysaire adrénocorticotrope (A.C.T.H.) stimulant spécifique du cortex-surrénalien. Les auteurs américains comme Bordley, Ségal, Glaser, Rose et leurs collaborateurs, Randolph et Rollins l'ont expérimentée les premiers dans l'état de mal asthmatique suivis en France par Turiaf et son école.

Nous rapporterons ici dix observations que nous avons pu réunir grâce à l'obligeance de M. le Professeur Agrégé Recordier et notre étude sera essentiellement la considération des résultats obtenus dans ces cas par comparaison à ceux publiés par les auteurs américains sur une plus grande série de malades et avec des moyens supérieurs aux nôtres. Le nombre restreint des observations, dû à la précarité des attributions de Cortisone et d'A.C.T.H. en 1951, ne nous permettra pas de tirer des conclusions absolues et définitives, mais nous donne cependant une idée quant aux résultats à attendre de cette thérapeutique hormonale des asthmes graves, qui d'ailleurs sont inférieurs à ceux que nous escomptions après lecture des publications américaines.

Après un rappel sur ces deux hormones, les situant à leur place exacte du point de vue chimique et physiologique, nous présenterons objectivement nos cas, dont certains n'ont pas été traités à l'hôpital la Timone et de ce fait nous n'avons pu obtenir la totalité des examens que nous aurions désirés.

Nous tâcherons ensuite d'analyser nos résultats et nous essayerons d'expliquer le mode d'action de ces deux hormones à la lumière des théories nouvellement émises, après en avoir posé

les indications. Mais à propos de l'asthme, nous sommes dans le domaine des hypothèses pures et il est difficile de prendre parti car chacune présente une certaine part de vérité, sans cependant en expliquer l'ensemble des phénomènes observés chez l'asthmatique.

RAPPEL DES AUTRES THÉRAPEUTIQUES DE L'ÉTAT DE MAL ASTHMATIQUE

Il faudrait avant de parler du traitement de cette affection, définir l'état de mal asthmatique. Mais la délimitation n'est pas facile car il existe tous les intermédiaires entre l'asthme banal et la forme mortelle et il n'y a point de critère pour bien préciser le cadre de l'état de mal. Des stigmates humoraux existent, certes, tel l'éosinophilie sanguine, mais ils ne sont pas en rapport avec l'intensité ou la fréquence des accès et il faut alors se baser uniquement sur la clinique, qui selon Jacquelin « prime le laboratoire en matière d'état de mal asthmatique ».

Des aphorismes anciens de Peter, « l'asthme ne tue pas » ou de Trousseau, « l'asthme est un brevet de longue vie », il ne reste qu'un souvenir historique, car cette idée a été sérieusement réformée et nous savons aujourd'hui qu'il existe des asthmes graves et même mortels dont l'étude fut récemment entreprise par Jacquelin. C'est précisément dans ces occurrences, comme nous le verrons ultérieurement, que l'hormonothérapie hypophysaire et cortico-surrénalienne peut rendre d'utiles services en sauvant, dans certains cas, la vie du malade.

Les traitements de l'asthme sont innombrables et il ne serait plus du cadre de notre travail de les exposer de façon complète et détaillée. Nous envisagerons seulement ceux qui ont une action assez rapide pour constituer un traitement d'urgence.

Dans toute crise d'asthme, il existe, en proportion très variable, du bronchospasme, de la vasodilatation avec exsudation intra-bronchique et de l'hypersécrétion. Le bronchospasme est presque seul en cause dans les crises légères et moyennes (asthme sec), mais dans l'état de mal ce n'est plus qu'un épiphénomène, les deux autres éléments étant nettement dominants et faisant la gravité certaine de cet état pouvant même conduire à la mort.

1° *Les sympathicomimétiques* ont été employés car la théorie du bronchospasme, remontant à Trousseau, ou plutôt à son maître Bretonneau, et lancée l'année même où Reissessen avait disséqué et décrit les muscles bronchiques, était très à l'honneur autrefois. Ce spasme de nature réflexe s'installerait par l'intermédiaire du pneumogastrique et les travaux de Biermer appuyèrent cette idée en démontrant que l'excitation du bout périphérique du vague donne une bronchoconstriction. Mais cette

théorie a été battue en brèche en 1932 par Abrami qui démontre que le spasme bronchique n'existe pas, en expérimentant sur l'animal. En effet l'excitation du bout périphérique du vague sectionné détermine l'affaissement du poumon. Or, la clinique et la radioscopie démontrent que le poumon de l'asthmatique, dès le début de l'attaque, loin d'être collabé, est au contraire en état d'emphysème aigu.

C'est ainsi qu'on avait pensé contre-balancer cet effet en excitant le système sympathique bronchodilatateur, par diverses drogues.

L'adrénaline découverte en 1901 par Takamine et introduite dans la thérapeutique de l'asthme en 1911 entraîne une sédation rapide de la dyspnée par son action bronchodilatatrice puissante et la réduction de l'œdème de la muqueuse bronchique qu'elle provoque en s'attaquant à l'élément vaso-dilatation. On l'administre par voie sous-cutanée en utilisant le soluté au 1/000^e (1/2 mg.) ou le « sérum de Heckel ».

Associée à la posthypophyse (évatmine) elle semble avoir une action plus durable.

L'éphédrine, l'isopropyladrénaline qui aurait une action bronchodilatatrice supérieure à celle de l'adrénaline et une action vaso constrictrice plus faible ont également été utilisées, mais nous ne nous étendrons pas sur ce sujet car, malgré leur action instantanée, les sympathicomimétiques ont un inconvénient majeur, les contre-indiquant aujourd'hui dans l'état de mal asthmatique. Ils ont même été accusés d'être à l'origine de certains asthmes mortels. En effet, le soulagement immédiat peut amener le malade à les utiliser inconsidérément et leur emploi prolongé provoque une bronchoplégie irréversible tuant le sujet par asphyxie en l'empêchant d'expectorer. De plus, récemment, Perrault et Turiaf ont signalé le danger d'augmentation de l'encombrement bronchique par leur action sécrétoire. Or, nous avons vu que l'hypersécrétion est l'élément dominant de l'état de mal.

2° *La médication opiacée* sous quelque forme que ce soit est également contre-indiquée aujourd'hui dans l'état de mal à cause de la rétention intra-bronchique d'une abondante et dense sécrétion augmentant considérablement les risques d'asphyxie.

3° *La théophylline et ses dérivés* connaissent depuis quelques années une faveur considérable. Extraite pour la première fois des feuilles de thé par Kossel en 1866, elle paraissait peu utilisable du fait de sa faible solubilité dans l'eau et des troubles toxiques (céphalées, nausées, vertiges) qu'elle occasionnait. On

peut l'obtenir à partir de l'acide urique car du point de vue chimique elle dérive d'une purine, la xanthine.

C'est Greiter, en 1908, qui découvrit sa grande solubilité en présence de diverses amines et notamment de l'éthylène-diamine constituant ainsi l'aminophylline.

Du point de vue pharmacodynamique ces substances exercent une remarquable action⁴ bronchodilatatrice sans entraîner, même après usage prolongé, de bronchospasme réactionnel. Elles sont en outre eupnéisantes par action directe sur les centres bulbaires.

Dans l'état de mal asthmatique on l'emploie de préférence en injections intra-veineuses d'ampoules de 10 cm³ dosées à 0,25 g. poussées assez lentement pour éviter les phénomènes toxiques. La voie rectale en suppositoires de 0,35 g. ne sera que complémentaire.

4° *L'injection intra-veineuse de Novocaïne* est utilisée par Ameuille et Dos Ghali dans l'idée d'atteindre les centres périphériques broncho-pulmonaires. On injecte 10 cm³ de la solution à 1 % en 2 minutes. L'effet est remarquable, la dyspnée cessant instantanément mais reprenant en général par la suite. On peut répéter l'injection deux heures après en cas d'asthme particulièrement sévère ou l'utiliser en perfusion veineuse lente goutte à goutte (60 gouttes par minute).

Elle agit théoriquement sur la libération locale d'histamine et elle bloque les terminaisons nerveuses locales empêchant les dangereux réflexes vaso-dilatateurs capillaires et exsudatifs.

L'acide para-amino-benzoïque, produit intermédiaire de dégradation dans l'action de la Novocaïne aurait le même effet (Benda).

5° *La saignée* préconisée par Trousseau, donne des résultats remarquables dans ces dyspnées continues durant une ou plusieurs semaines. Elle peut être locale par ventouses scarifiées, ou générale et importante (250 à 400 cm³) comme dans l'œdème aigu du poumon. Le mode d'action assez mystérieux ne se borne vraisemblablement pas à une décongestion immédiate. D'après J.-L. Parrot elle élèverait le pouvoir histaminasique du sérum. Actuellement on tend à penser qu'elle se comporterait comme un facteur d'agression et de ce fait agirait sur le couple hypophyso-surrénal par libération d'A.C.T.H. De là sans doute ses succès, mais ici encore, les rechutes ne se comptent pas.

6° *L'Ipéca*, expectorant majeur, est indiqué dans l'état de mal asthmatique. Son emploi est basé sur une théorie humorale de l'asthme qui est une des plus anciennes, puisque Galien déjà

entrevoyait le rôle primordial de l'obstruction des bronches par des « humeurs » épaisses et filantes. Cette théorie a été soutenue par la suite par Parrot en 1865 qui attribuait l'asthme à une « attaque des nerfs sécrétoires ». De nos jours encore, avec Jacquelin, on considère que cette obstruction est particulièrement dangereuse au niveau des bronchioles où ce mucus épais et concrété, moulant très exactement les parois bronchiques ne peut être expectoré qu'au prix d'extrêmes efforts par le malade. Cette forme exsudative des asthmes graves décrite par Jacquelin serait grevée d'une certaine mortalité, non par insuffisance cardiaque comme pourrait le faire supposer le tirage thoracique global mais surtout par asphyxie.

Dans cette forme les desséchants bronchiques sont dangereux, ainsi que les sympathicomimétiques pouvant transformer un asthme grave en asthme mortel.

Outre l'ipéca sous forme de sirop de Desessartiz, le chlorhydrate d'émétine en deux injections de 1 cg. par jour associé à la strychnine, a été employé par Feuillée.

La réhydratation massive au moyen de sérum glucosé en perfusion, complétée par la broncho-aspiration, est également un moyen que l'on peut classer dans le chapitre des expectorants.

Dos Ghali injecte du chlorydrate de pilocarpine par voie intra-veineuse à la dose de 1 cg. provoquant une hypersécrétion artificielle.

7° *La Pyrétothérapie* par ondes courtes a été très employée en Amérique. En France, on pratique plutôt des injections intra-veineuses de vaccin T.A.B. ou de Dmelcos, ou des injections intramusculaires d'huile soufrée. Ici encore il est possible qu'elle joue le rôle de « Stress » pour l'organisme et agisse par l'intervention de l'axe hypophyso-surrénal.

8° *L'abcès de fixation* produit par injection sous-cutanée à la face externe de la cuisse de 2 cm³ d'essence de térébenthine vieillie a pu améliorer certains états de mal. Les avis sur le mode d'action sont partagés. Pour les uns il agirait comme agent de pyrétothérapie banal car on peut voir la température s'élever à 39°5 avant l'incision. Pour d'autres, ce serait le remaniement des globules blancs qui aurait de l'importance. Quoiqu'il en soit, l'abcès de fixation demeure l'une des thérapeutiques cardinales de l'état de mal asthmatique.

9° *L'acide ascorbique* ne se montre actif qu'en injections intra-veineuses à la dose de 2 à 6 g. par jour.

10° *Le choc insulinique* par injection de 40 unités d'insuline sous la peau est un puissant moyen. Si les convulsions hypogly-

cémiques prennent un caractère alarmant, on peut les arrêter par administration de sérum glucosé.

11° *L'anesthésie générale* au chloroforme pendant 30 ou 40 minutes citée par Trousseau a été de nouveau proposée par Troisier. Les résultats sont inconstants.

Sans doute, voici là les principaux moyens utilisés pour faire cesser des crises dyspnéiques violentes et prolongées avec un succès d'ailleurs inégal, mais connaissant très mal la véritable pathogénie de l'asthme, les auteurs en sont arrivés à décrire un « terrain asthmogène » réalisé à la fois par un déséquilibre neuro-végétatif et des susceptibilités respiratoires. C'est ainsi que Krause dit avoir observé chez des malades de Jacquelin que l'asthme évolue progressivement vers un état de mal permanent chez des sujets bien particuliers : malades assez âgés présentant un terrain morphologique dystrophique, une perturbation humorale et sympathico-endocrinienne souvent accentuée.

Ces malades présentent en même temps une absence, une disparition ou une diminution notable des parentés morbides. Cet état de déséquilibre serait entretenu par diverses causes locales ou générales et un traitement complémentaire du terrain asthmatique s'imposerait alors variable suivant les conceptions des divers auteurs : intervention sur les fosses nasales visant à supprimer une épine irritative constituée par des polypes, une hypertrophie du cornet moyen, une déviation de la cloison.

— Tuberculinothérapie et chrysothérapie, si une tuberculose pulmonaire fibreuse semble à l'origine des paroxysmes dyspnéiques (Landouzy, Jacquelin).

— Opothérapie thyroïdienne (Mounier-Kuhn), hépatique (Moncorgé) ou ovarienne (Krause) si l'on pense qu'un trouble endocrinien est à la base de l'asthme, mais les résultats sont inconstants du fait qu'il est très difficile de déceler la glande endocrine en cause, l'atteinte étant la plupart du temps fonctionnelle et légère et donnant très rarement lieu aux grands syndromes de dysendocrinie décrits en clinique (Mounier-Kuhn).

— La diathèse neuro-arthritique constituée par des accidents goutteux, lithiasiques, urticariens, eczémateux, idiosyncrasiques, aurait pour Moncorgé un rôle capital dans le déterminisme de l'asthme et dans ces cas un régime alimentaire hypotoxique, plutôt végétarien, analogue à celui des uricémiques, serait indiqué. L'hygiène générale, le repos physique et moral, les calmants nervins de toutes sortes sont indiqués alors pour essayer de consolider la sédation que l'on a pu obtenir par les moyens énumérés plus haut.

La crénothérapie au Mont-Dore, Saint-Honoré, la Bourboule, trouve ici sa place.

— La désensibilisation par des allergènes spécifiques mis en évidence par des tets cutanés utilisés surtout en Amérique ou par des méthodes non spécifiques telles peptonothérapie préprandiale, injections intra-veineuses d'hyposulfite de soude à 20 % ou d'hyposulfite de magnésic en solution à 10 % et tout récemment les antihistaminiques de synthèse, est basée sur la théorie de l'asthme anaphylactique, dû au choc colloïdoclassique, émise par Widal et son école. Le multergan injectable a été essayé dans l'état de mal (Pieri et Panzani) avec certains succès.

— De nombreuses autres médications à visées générales ont pu donner des améliorations sans que l'on connaisse le mode d'action. Ce sont : la radiothérapie (Schelling, Pasteur-Valléry-Radot), les rayons ultra-violets doues d'une certaine efficacité surtout chez l'enfant, les ultra-sons préconisés en France par Denier et Anstett peuvent être un utile complément.

La stellectomie après infiltration stellaire préalable a été également pratiquée, mais elle est presque abandonnée, un cas de mort ayant été rapporté par Bruié et Hillemand.

Au terme de cette énumération dont la longueur témoigne de l'inconstance des résultats obtenus jusqu'à ce jour dans le traitement de l'état de mal asthmatique, il nous semble que la plus grande efficacité, tout au moins immédiate, soit le fait des thérapeutiques de choc provoquant un bouleversement intérieur de l'organisme. La diversité des agents utilisés montre qu'ils n'ont pas de rôle direct dans cette action. Il semble que ce soit l'hypophyse qui réagisse, excitant à son tour le cortex surrénal dont on connaît aujourd'hui l'importance dans les réactions de défense ou d'adaptation de l'organisme que Selyé a particulièrement bien étudiées. On avait d'ailleurs remarqué depuis longtemps qu'au cours des infections générales, les asthmatiques étaient sinon guéris, du moins améliorés. On a pensé que la fièvre était la cause de la sédation de la dyspnée d'où la pyrétothérapie. Mais dans ce cas aussi le rôle anti-infectieux de la surrénale ne nous est pas étranger. C'est ainsi que les auteurs américains les premiers (Carey, Harvey, Howard, Elkinton) ont été amenés à traiter l'état de mal asthmatique par la cortisone, hormone du cortex surrénalien, ou l'A.C.T.H., hormone du lobe antérieur de l'hypophyse.

LA CORTISONE ET L'A. C. T. H.

LA CORTISONE

Cortisone est le terme choisi en 1948 par Hench et Kendall pour désigner la 17-Hydroxy-II-déhydrocorticostérone, l'un des principaux stéroïdes de la cortico-surrénale jusqu'alors connue sous les dénominations de « composé E » (Kendall), « composé F » (Winterstein), « substance Fa » (Reichstein).

Cette terminologie multiple s'explique par le fait que ces trois auteurs isolèrent cette hormone de façon simultanée et indépendamment en 1936. Sa synthèse ne fut réalisée que 10 ans plus tard en 1946 par Sarret, aux laboratoires de recherches Merck, à partir de l'acide désoxycholique de la bile des bovidés. Mais le rendement est très faible à cause de la complexité des manipulations nécessaires, et ceci explique la rareté et la cherté du produit commercial. Il faut le contenu de la vésicule biliaire de 10 vaches pour obtenir 100 mg. de cortisone, dose quotidienne pour un malade. Des recherches furent entreprises pour l'extraire du *strophantus Sarmmentosus*, des graines de Soja, de certaines lianes, ces végétaux renfermant un stérol de constitution chimique plus proche de la cortisone que l'acide désoxycholique. Mais ici encore la quantité de produit d'extraction est infime et le prix de revient n'en est pas diminué. La cortico-surrénale des bovidés fut également utilisée par la suite comme source industrielle.

L'entrée officielle de l'hormone dans la thérapeutique remonte à avril 1949, date à laquelle Hench, rhumatologue de la « Mayo clinic », publie sa première impression au sujet de la polyarthrite chronique évolutive : activité spectaculaire, mais la rechute survient souvent après cessation des injections et il faudrait ainsi entrevoir une administration prolongée qui peut occasionner des troubles, comme nous le verrons par la suite.

La formule chimique de la cortisone, essentiellement constituée par un noyau cyclopentanophénanthrénique, l'apparente à de nombreux autres stéroïdes surrénaux et sa véritable place est dans le groupe des caténostéroïdes ainsi nommés à cause de la chaîne latérale CO-CH 2 OH greffée sur le carbone 17 du cycle stérane, qui se divise en deux sous-groupes :

— les II-oxystéroïdes ou gluco-corticoïdes dans lequel se trouve la cortisone ayant un atome d'oxygène relié au carbone II par une double valence ;

— et les minéralo-corticoïdes dont le principal représentant est la désoxycorticostérone ou D.O.C.A., hormone du sel et de l'eau, dont l'utilisation thérapeutique dans les syndromes addisonniens est plus ancienne et plus commune.

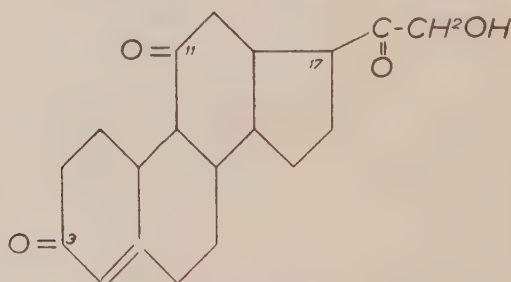
Le deuxième groupe de stéroïdes isolés du Cortex surrénal présentant une certaine analogie chimique avec la cortisone est constitué par les radico-corticoïdes sans chaîne latérale se divisant en :

— 17-cétostéroïdes, tenant leur nom du fait de la présence d'un atome d'oxygène relié au carbone 17 par une double liaison (fonction Céto). Ils constituent la forme d'élimination urinaire de la cortisone, mais ils ont chez l'homme une double origine, surrénale d'une part, testiculaire de l'autre. De ce fait découle l'utilisation en clinique du dosage des 17-cétostéroïdes urinaires pour apprécier l'efficacité d'une thérapeutique hormonale par la Cortisone ;

— et stéroïdes sexuels : alcooliques. Ce sont les androgènes (testostérone) ;

phénoliques. Ce sont les œstrogènes.

La formule chimique développée sera donc la suivante :



Cette mise en place exacte de la cortisone parmi les stéroïdes surrénaux nous explique ses actions métaboliques et nous fait entrevoir certaines de ses contre-indications.

En effet, appartenant au groupe des gluco-corticoïdes, elle a une fonction sucrée qui se manifeste par deux mécanismes :

— Celui de la néoglucogénèse protidique mise en évidence chez le rat décapsulé. Une ration glucidique normale n'entraîne aucune modification du glycogène hépatique. Par contre, si l'animal est soumis au jeûne, la glycémie s'effondre ainsi que le glycogène hépatique et on observe une remontée de ces taux par administration de cortisone. Ce sucre provient non des muscles, mais des lipides et surtout des protides corporels et

plus spécialement des protéines des territoires lymphoïdes (ganglions et thymus) comme l'ont démontré Dougherty et White.

— Celui de l'inhibition de l'exokinase, ferment qui agit au niveau de la transformation du glucose en glucose 6-phosphate ou ester de Robison. La cortisone serait ainsi un facteur anti-insulinien et dans son administration prolongée on a pu observer de la glycosurie la contre-indiquant chez les diabétiques.

Cette hormone a aussi une fonction défensive correspondant à la désintégration des protéines lymphoïdes donnant les β et γ globulines, support des anticorps et on voit ainsi le rôle que peut avoir la Cortisone dans l'installation de l'immunité. Cette désintégration protéique est également cause de la chute du taux des lymphocytes et éosinophiles sanguins, base du test de Thorn, servant à l'appréciation du fonctionnement cortico-surrénal. De sorte que la balance azotée est négative par élimination exagérée d'acide urique.

La cortisone possède encore d'autres actions physiologiques que nous ne ferons que rappeler brièvement et dont certaines, quand elles sont trop importantes, peuvent motiver la suspension de la thérapeutique.

Appartenant au groupe des gluco-corticoïdes, cette hormone, classiquement, ne devrait pas intervenir dans l'équilibre hydro-salin. Cependant, elle peut provoquer une rétention d'eau et de chlorure de sodium, se traduisant par des œdèmes, une augmentation de poids, une surcharge circulatoire et une montée tensionnelle. L'œdème aigu du poumon a même été signalé, mais ceci dans l'emploi prolongé et à dose élevée. Elle provoque également une fuite de potassium dans les urines et une alcalose se manifestant par de l'asthénie, faiblesse musculaire et modifications caractéristiques de l'électrocardiogramme (aplatissement de l'onde T).

On a pu observer des modifications somatiques telles que le faciès lunaire, l'hirsutisme, l'acné, des pigmentations cutanées. Mais ce ne sont là que des incidents bénins cessant avec la thérapeutique.

Les auteurs américains ont signalé une augmentation de l'activité psycho-motrice et même des psychoses vraies pouvant conduire au suicide après cures prolongées, ce qui interdirait l'emploi de l'hormone chez un sujet dont l'état mental est instable.

Une atrophie des couches fasciculée et réticulée des surrénales a été signalée par O'Donnells, Fajans et Weinbaum, après autopsie de patients ayant reçu de la cortisone avant leur mort. Cette atrophie surrénale serait due à la suppression de la sécrétion de la corticostimuline hypophysaire par la cortisone.

Le produit utilisé en thérapeutique n'est pas la cortisone pure, mais une suspension microcristalline d'acétate de 17-Hydroxy-II-déhydrocorticostérone en solution saline qu'il ne faut diluer par aucune substance sous peine d'en diminuer l'efficacité.

L'absorption intra-musculaire est relativement lente et son action se prolonge au delà de 24 heures, de sorte que l'on peut observer pendant trois ou quatre jours un léger effet cumulatif (Bickel).

Cette hormone est également active par voie bucale et se présente commercialement en comprimés dosés à 25 mg. que l'on administre selon une posologie identique à celle de la voie intra-musculaire.

L'A. C. T. H.

L'hormone corticotrope hypophysaire, encore appelée corticostimuline ou corticotrophine est une des 6 hormones pituitaires connues. Elle a été isolée en 1946 simultanément par deux groupes d'expérimentateurs. Evans, Li et Simpson l'obtinrent à partir de l'hypophyse de bœuf. Sayers, White et Long à partir de l'hypophyse de mouton et de porc, cette dernière étant la plus riche, celle de bœuf la plus pauvre en hormone.

Elle est probablement sécrétée par les cellules basophiles de l'hypophyse, car le surdosage thérapeutique entraîne l'apparition d'un syndrome en tout lieu superposable à celui de Cushing, dû, comme on le sait, à un adénome basophile.

Protéine de poids moléculaire élevé (20.000), sa constitution polypeptidique très complexe en rend la synthèse impossible et les laboratoires Armour en Amérique et Organon en Hollande utilisent exclusivement les hypophyses de porc. C'est dire le prix de revient élevé du produit, d'autant plus, qu'outre le faible rendement des hypophyses une série de manipulations longues et onéreuses sont nécessaires pour en arriver à la forme commerciale hautement purifiée, constituée par une poudre blanche soluble dans le sérum physiologique que l'on injecte par voie intra-musculaire en 4 doses quotidiennes espacées de 6 heures. La voie orale n'est pas utilisable ici.

En France, Coste et Delbarre ont obtenu, pour leurs premiers essais thérapeutiques, une corticostimuline aussi active que celle d'origine américaine, en traitant des hypophyses de mouton fraîchement prélevées et maintenues à une température inférieure à 0° par une extraction acétonique acide, des passages

successifs à divers PH, des précipitations par solvants neutres et sulfate d'ammoniaque, ceci en vue d'éliminer par des fractionnements réitérés les diverses impuretés constituées par des protéines cytoplasmiques et surtout le principe postérieur responsable chez les patients de tachycardie, douleurs utérines, hypertension.

L'A.C.T.H. n'ayant aucune action métabolique propre et ne possédant que des effets de stimulation corticosurrénale est active par production du « composé F » de Kendall (17-hydroxy-corticostérone) très voisin de la cortisone et tout aussi actif si ce n'est plus, mais dont on n'a pu encore faire la synthèse industriellement. L'excitation, portant sur la totalité du cortex surrénalien, il se produit également une libération de minéralo-corticoïdes du type D.O.C.A. et d'hormone androgénique, de sorte qu'après injection d'A.C.T.H., on observe une excrétion urinaire augmentée des 11 - oxystéroïdes et des 17 cétostéroïdes.

Les actions physiologiques sont superposables à celles de la cortisone et il serait vain d'en recommencer l'énumération. L'action serait cependant plus rapide, mais exposerait davantage aux accidents de rétention hydro-saline.

Cette rapidité d'action l'indiquerait dans l'état de mal asthmatique de préférence à la cortisone. Nous verrons que l'on peut en remarquer les effets bénéfiques quatre heures après la première injection.

Cependant, avant d'entreprendre une telle thérapeutique, il faudrait, théoriquement, s'assurer de la réactivité du cortex surrénal par un test de Thorn, dans lequel une injection de 25 mg. d'A.C.T.H. provoque, dans un délai de quatre heures, une chute de éosinophiles sanguins, comptés à la cellule de Nageotte d'au moins 50 %, et une augmentation d'excrétion urinaire de l'acide urique, si le fonctionnement surrénalien est satisfaisant. Ce test sert également à doser les échantillons de corticotrophine, ainsi que le tests de Sayers utilisant la chute du taux de l'acide ascorbique et des esters du cholestérol dans les capsules surrénales du rat hypophysectomisé, après injection d'A.C.T.H. Le dosage de la première substance est plus facilement réalisable que celui de la deuxième, l'ascorbie surrénalienne normale étant de 397 mg. pour 100 gr. de tissus frais. La chute doit être d'au moins 30 % après une heure pour que la réponse corticale soit considérée comme satisfaisante.

L'épreuve de Roche, Forsham et Thorn consiste dans la mesure de l'excrétion urinaire des 17 - cétostéroïdes dans les 48 heures qui suivent l'administration d'une dose initiale de 25 mg. d'A.C.T.H., suivie de sept doses de 10 mg. injectées à 6 heures d'intervalle. Si la surrénale est réactive, on doit observer une augmentation nette de l'excrétion, mais ces vues sont évidemment un peu théoriques, et en pratique, chez des sujets.

dont l'insuffisance surrénale n'apparaît pas cliniquement, on peut utiliser indifféremment les deux hormones, mais la posologie de l'A.C.T.H. est moins bien précisée que celle de la cortisone.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Dev... Roger, 50 ans, cordonnier (P^r RECORDIER).

Ce malade fut hospitalisé à trois reprises dans le service du Professeur Recordier, en juin 1951 la première fois, du 4 décembre 1951 au 3 janvier 1952 la deuxième fois, et enfin en juin 1952 en vue du traitement hormonal de son état de mal asthmatique.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Le début remonte à dix ans environ. Le sujet avait, autrefois, des crises d'asthme relativement espacées, compatibles avec ses occupations. Une aggravation s'est produite depuis un an. Les crises deviennent de plus en plus fréquentes, pour aboutir à un véritable état de mal. A son admission à l'hôpital de la Timone, le 25 juin 1951, sur un fond de dyspnée continue se greffent des accès paroxystiques très pénibles, accompagnés de toux suivie d'expectoration spumeuse. Aucune sensibilisation, ni influence saisonnière ou climatique ne peut être mise en évidence.

Depuis un an, le sujet a dû être hospitalisé à plusieurs reprises, en particulier à Auch en mars 1951. De nombreux traitements ont été mis en œuvre, desquels on s'est efforcé d'exclure l'emploi des sympathicomimétiques. Des résultats ont été obtenus après administration de théophylline intra-veineuse à doses élevées, novocaïne en perfusion et pyrétothérapie par huile soufrée, mais ils n'ont été que momentanés.

ANTÉCÉDENTS. — Long séjour colonial de 14 ans en Indochine et 8 ans en A.E.F., au cours duquel le sujet n'a contracté aucune maladie tropicale.

— Tabagisme ancien assez marqué, mais ne fume plus depuis 1942.

— Congestion pulmonaire banale en 1925.

Chez les ascendants et les collatéraux, on ne trouve pas d'asthmatiques. Le sujet a cinq enfants en bonne santé, deux sont décédés de méningite et choléra.

EXAMEN CLINIQUE :

Appareil respiratoire : L'auscultation met en évidence des

ronchus et sibilances disséminés sur les deux plages pulmonaires. Les vibrations vocales sont transmises normalement.

Appareil cardio-vasculaire cliniquement normal.

Appareil digestif : Langue saburrale. Foie légèrement augmenté de volume, débordant de un travers de doigt le rebord costal. La région vésiculaire est légèrement douloureuse à la pression. Le ventre est souple et indolore à la palpation. La rate n'est ni palpable, ni percevable.

Appareil nerveux : Les réflexes rotuliens et achilléens sont présents des deux côtés, mais très faibles.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Azotémie = 0,35 g 0/00.

Glycémie = 0,88 g 0/00.

B.W. négatif - Chlore plasmatique = 3,80 g 0/00
Chlore globulaire = 1,90 g 0/00

$$\text{Rapport } \frac{\text{Cl. G}}{\text{Cl. P}} = 0,50$$

Réserve alcaline : 57 volumes.

Protidémie le 26 juin 1951 :

Protides totaux = 68 g 0/00
Serine = 40 g
Globuline = 28 g

$$\text{Rapport } \frac{\text{S}}{\text{g}} = 1,43$$

Vitesse de sédimentation globulaire :

1^{re} heure 20 mm.
2^e heure 30 mm.
Indice de Katz 17,5

Test de Thorn :

— Avant A.C.T.H. : G.R. = 4.480.000 — G.B. = 10.000

Lymphocytes	16
Monocytes	4
Polynucléaires :	{
neutro ..	83
éosino ..	7
baso	—

Nombre absolu des éosinophiles : 50 par mm³.

Taux d'hémoglobine : 90 %.

— Après A.C.T.H. : G.R. = 4.400.000 — G.B. = 8.000

Lymphocytes	9
Monocytes	5
Polynucléaires :	{ neutro .. 79
	{ éosino .. 7
	{ baso —

Nombre absolu des éosinophiles : 196 par mm³.

Taux d'hémoglobine : 90 %.

Analyse des urines :

Acide urique	= 0,60
Créatinine	= 0,95
Urée	= 21 g.
Chlorure	= 10 g. 50

Vitesse de sédimentation, le 6 décembre 1951 :

1 ^{re} heure	3 mm.
2 ^e heure	12 mm.
Indice de Katz	4,5

Protidémie le 7 décembre 1951 :

Protides totaux	75 g.
Sérine	45 g.
Globuline	30 g.

Rapport $\frac{S}{G}$	1,50
-----------------------------	------

F.O. le 11 décembre 1951 : Papilles normales. Dilatation veineuse. Rétine normale. (Asthme persistant avec polyglobulie.)

TRAITEMENT ET RÉSULTATS :

Le 25 juin 1951, une thérapeutique par l'A.C.T.H. est entreprise. Le premier jour, le sujet reçoit 100 mg. d'hormone en quatre injections intramusculaires. Immédiatement, sédation nette des crises, qui sont plus courtes et moins intenses.

Le 30 juin 1951 : disparition des crises depuis trois jours. persiste seulement une certaine gêne respiratoire, et, le 2 juillet, le malade quitte le service après avoir reçu une dose totale de 400 mg. d'A.C.T.H.

L'amélioration est remarquable mais ne dure que deux mois. Le 2 septembre, après quelques crises espacées, le malade part en cure au Mont-Dore. Pendant son séjour, aucune crise ; mais,

au retour, après un voyage pénible, les accès deviennent fréquents, surtout la nuit et le matin au réveil, et le sujet ayant de nouveau perdu tout sommeil est traité par sérum de Heckel et une injection intraveineuse de théophylline toutes les six heures.

Il est de nouveau hospitalisé dans le Service, en décembre 1951. On institue alors un traitement par la cortisone en injections de 100 mg. : 300 mg. le premier jour, 200 mg. le deuxième jour, 100 mg. le troisième jour. Aucune sédation n'étant survenue après administration de 600 mg. d'hormone, on cesse les injections et on les remplace par de l'A.C.T.H., selon la posologie suivante :

100 mg. pendant 2 jours ;
75 mg. pendant 3 jours ;
50 mg. pendant 3 jours ;
25 mg. pendant 4 jours.

Après une dose de 675 mg. d'A.C.T.H., on arrête les injections. Une sédation rapide des crises d'asthme est à nouveau notée. Cependant, une certaine dyspnée persiste, qui ne cède pas complètement avant le départ du malade le dernier jour du traitement, le 2 janvier 1952.

Au cours de ce traitement, aucune rétention hydrique, aucun incident thérapeutique ne survint.

Lors de la troisième hospitalisation, en juin 1952, on administre 450 mg. d'A.C.T.H. en six jours, répartis de la façon suivante :

100 mg. pendant 2 jours ;
75 mg. pendant 2 jours ;
50 mg. pendant 2 jours.

EN RÉSUMÉ : sujet atteint d'état de mal asthmatique rebelle, depuis un an environ. Une première cure d'A.C.T.H. de 400 mg. a provoqué une amélioration rapide et très importante, qui a duré environ deux mois. Par la suite, l'injection de 600 mg. de cortisone en trois jours n'a pas donné de résultat. En remplaçant les injections de cette hormone par des injections d'A.C.T.H., jusqu'à concurrence de 675 mg., on a obtenu une nouvelle rémission, qui, cette fois, a duré cinq mois environ ; de nouvelles crises asthmatiques importantes ayant réapparu au mois de mai et ayant nécessité une troisième cure d'A.C.T.H. de 450 mg., à laquelle le malade a répondu de façon tout aussi satisfaisante, du moins pour l'immédiat.

OBSERVATION II

Cram..., 48 ans, chef de bureau (P^r RECORDIER).

Malade hospitalisé dans le service de M. le professeur Recordier, à l'Hôpital La Timone, du 1^{er} août au 10 septembre 1951, pour état de mal asthmatique. Il présente, à son arrivée, une dyspnée continue et une cyanose marquée du visage. La parole est haletante. Il signale une baisse de la vue et une perte de l'appétit et du sommeil.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Le début semble remonter à l'hiver 1947, où, après un changement brusque de climat, le malade a présenté une bronchite suivie d'une crise d'asthme. A la même époque, il a eu plusieurs autres petits accès (une dizaine) pendant un mois, mais la durée n'excédait jamais une demi-heure à une heure. Une cure au Mont-Dore, loin de provoquer la guérison, augmenta au contraire l'intensité et la fréquence des crises asthmatiques (tous les jours).

Une thérapeutique par des produits variés, appliquée pendant un an environ, a été suivie d'une nette amélioration jusqu'en septembre 1950.

Depuis le 10 septembre 1950, le malade est en état de mal asthmatique et toute activité sociale a dû être interrompue. Les traitements, alors mis en œuvre, furent inopérants.

En décembre 1950, à Vernet-les-Bains, un abcès de fixation eut un bon résultat et le malade, amélioré pour un mois et demi, put même reprendre son travail.

La rechute de l'état de mal se reproduisit le 5 avril 1951, et malgré des aérosols de pénicilline, aucune amélioration jusqu'à l'hospitalisation actuelle.

ANTÉCÉDENTS. — Chez les ascendants, on peut noter une mère décédée à 74 ans, asthmatique, un grand-père maternel qui fut asthmatique également.

— Dysenterie amibienne en 1922. Depuis, selles assez fréquentes, mais absence d'amibes lors d'un examen parasitologique, pratiqué en 1948.

— Paludisme ancien, dont le malade ne souffre plus aujourd'hui.

EXAMEN CLINIQUE :

Appareil respiratoire : L'auscultation met en évidence des râles bronchiques diffus, audibles sur les deux champs pulmonaires, et une expiration anormalement prolongée.

Appareil cardio-vasculaire : Peut-être ébauche de galop, reflux hépato-jugulaire.

Absence de souffle traduisant une lésion orificielle quelconque.

T. A. 17/10.

Appareil digestif : Foie débordant le rebord costal de deux travers de doigt, légèrement sensible à la palpation.

L'examen clinique des autres appareils est négatif.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

Numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R. : 5.100.000 — G.B. : 12.800.

Polynucléaires :

neutro	75
éosino	6
baso	—

Lymphocytes

12

Monocytes

7

Taux des éosinophiles du sang circulant : 103 par mm³ (à la cellule de Nageotte).

Dosage des 17 céstéroïdes urinaires : 6,9 mg./24 heures (volumes des urines de 24 heures : 1.300 cc.).

Azotémie : 0,30 g. 0/00.

Urines : absence de sucre et d'albumine ; absence de cylindres.

Réserve alcaline : 60 volumes.

Protides sanguins totaux = 75 g. 0/00 :

Sérine

— 45 g.

Globuline

— 30 g.

Rapport $\frac{S}{G}$

= 1,50

Electro-cardiogramme : Rythme sinusal à 80 - Onde P - bas voltage et acuminée.

PR = 18/100"
QRS = 10/100"
AQRS = 130°
ST = Normal

Onde T : haute et pointue.

AT = 80° sur le plan frontalet en arrière et à gauche sur le plan horizontal.

CONCLUSION : Cœur pulmonaire chronique.

Une radiographie, faite dans le service, montre un allongement de l'arc moyen avec hypertrophie des cavités droites, une accentuation des images vasculaires des hiles pulmonaires. C'est donc une image d'hypertrophie du cœur droit qui confirme les données électrocardiographiques.

TRAITEMENT ET RÉSULTATS :

Une thérapeutique par l'A.C.T.H. est mise en œuvre le 4 août 1951 jusqu'au 16 août. Selon une posologie pas très forte et dégressive, comme à l'ordinaire on administre une dose totale de 600 mg., répartie comme suit. La dose quotidienne est fractionnée en quatre injections, également espacées (une toute les six heures) :

— 1 ^{er} jour, le 4 août 1951.....	100 mg.	
— les 3 jours suivants	75 mg.	par jour
— pendant les 3 jours suivants	50 mg.	—
— pendant les 5 jours suivants	25 mg.	—

Fin de la série le 16 août 1951.

TRAITEMENT CONCOMITANT :

Injections intramusculaires d'huile soufrée en solution à 1 % (Thi-Lip), à doses progressives, pour tâter, au début, la susceptibilité du sujet.

On injecte 1 cm³ le 9 août, puis le rythme est de une injection tous les quatre jours : 2 cc. le 14 août, 3 cc. le 18 août, 4 cc. le 22 août, 5 cc. le 26 août et 6 cc. le 30 août. Les clochers thermiques sont aux environs de 38°, sauf lors de la 5^e injection de 5 cc. où la température s'élève à 39°.

Dans les 48 heures suivant le début de la série d'A.C.T.H., l'amélioration est déjà très nette. La dyspnée de décubitus disparaît d'abord, puis quelques jours plus tard la dyspnée d'effort. Cette amélioration fonctionnelle fait retrouver au malade son appétit et son sommeil.

A signaler, en cours de traitement, un petit incident, que nous avons noté dans une autre observation, c'est l'apparition, le 10 août, d'un œdème malléolaire le soir, s'estompant le matin, puis reparaisant pendant 3 ou 4 jours. En même temps, œdème discret au niveau de la région lombo-sacrée.

Le 25 août 1951 : légère reprise de la gêne respiratoire nocturne et on administre un suppositoire de théophylline.

Le 27 août 1951, la dyspnée nocturne a été plus marquée. Le malade n'a presque pas dormi, malgré l'administration de deux comprimés de gardénal à 0,05 g. et un suppositoire de théophylline. Il a fumé, dans la nuit, plusieurs cigarettes anti-asthmatiques.

On envisage, dans ces conditions, une reprise du traitement par A.C.T.H., et une deuxième série d'injections est pratiquée du 30 août au 8 septembre 1951, selon la posologie suivante :

75 mg. par jour pendant 6 jours ;

50 mg. par jour pendant 5 jours,

soit, au total : 600 mg.

Le malade a donc reçu en tout : 1.200 mg. d'A.C.T.H. en deux séries de 600 mg. chacune. Il quitte l'hôpital le 10 septembre 1951.

EN RÉSUMÉ : Il s'agit d'un malade dont l'état de mal asthmatique remonte à un an. Une première série d'injections d'A.C.T.H. de 600 mg., administrées en 12 jours, a donné une sédation immédiate dans les 48 heures qui ont suivi le début du traitement. La rechute s'est produite 15 jours après, malgré un traitement concomitant par pyrétothérapie, et une deuxième série de 600 mg. dut être entreprise.

OBSERVATION III

Bl... André, 47 ans, musicien (P^r RECORDIER).

Malade hospitalisé à l'Hôpital la Timone, dans le service de M. le professeur Recordier, pendant 15 jours, du 10 avril au 24 avril 1951, pour état de mal asthmatique durant depuis de nombreux mois.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — L'ancienneté de l'asthme est de quatre ans. Avant le début des crises en 1947, le malade présentait des bronchites hivernales fréquentes. A cette époque, les accès se produisaient déjà tous les deux jours. Traitement par des injections d'adrénaline. Un examen O.R.L., pratiqué, mit en évidence une déviation de la cloison nasale, sur laquelle on intervient, sans succès, quant aux crises d'asthme.

En octobre 1947, injections quotidiennes de sérum de Heckel, qui entraînent une sédation des crises pendant deux

semaines environ. Puis, reprise, et l'état général du malade s'aggrave.

En janvier 1948, cure hydrō-minérale à Amélie-les-Bains, associée à un traitement médicamenteux par acide para-amino-benzoïque en injections, autohémothérapie, vaccinothérapie, inophyline sédative, extraits spléniques. Ces médications, employées successivement, entraînent une légère amélioration.

En février 1948, les crises deviennent subintrantes et une nouvelle intervention sur la cloison, dans l'espoir de supprimer une épine irritative locale, entraîne une aggravation des phénomènes asthmatiques.

Des examens de crachats révèlent une absence de B.K. et des clichés radiographiques, une simple sclérose pulmonaire diffuse.

En avril 1948, traitement par chrysothérapie, tuberculinothérapie, vitaminothérapie C, extraits hépatiques entraînant un espacement des crises, mais la violence est, par contre, augmentée.

En décembre 1948, essai de traitement radiothérapique sans résultat net.

En mars 1949, à une stellectomie bilatérale fait suite une amélioration très nette.

À la fin de l'année 1949, la chrysothérapie entraîne des crises subintrantes et les abcès de fixation restent sans résultat.

En 1950, essai de traitement par le sérum de Bardach, entraînant une augmentation de l'expectoration et la thérapeutique est stoppée.

Le malade ne nota aucune influence saisonnière ou climatique sur son asthme.

ANTÉCÉDENTS : Bronchites fréquentes.

Chancre Σ à 17 ans, traité pendant quatre ou cinq ans.

ETAT ACTUEL. — Au moment de l'hospitalisation, le malade présente des crises subintrantes. Pas de fièvre, appétit médiocre, amaigrissement notable. Toute activité professionnelle est interdite par la maladie et le sujet ne peut sommeiller qu'une ou deux heures par nuit, assis dans un fauteuil.

Sur un fond d'essoufflement continu surviennent plusieurs exacerbations par jour, durant en moyenne 2 ou 3 heures, alors qu'avant la stellectomie les crises duraient 7 à 8 heures. Elles sont calmées par des injections d'adrénaline (4 à 5 injections de demi-ampoule par semaine).

EXAMEN CLINIQUE :

Expectoration abondante.

L'auscultation pulmonaire révèle une respiration sifflante, des sibilances au niveau des deux bases.

Au point de vue cardio-vasculaire, examen normal :
T.A. = 15/7.

Au point de vue digestif, le malade signale une sensation de pesanteur épigastrique et de ballonnement abdominal après les repas. La palpation montre que le foie et la rate sont dans leurs limites normales.

Système nerveux : Réflexes tendineux très vifs, cutanés plantaires en flexion. Pupilles égales, régulières et contractiles.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Azotémie : 0,35 g. 0/00.

Glycémie : 0,72 g. 0/00.

B.W. : négatif.

Dosage des 17 cétostéroïdes urinaires : 10,5 mg. par 24 h., pour une diurèse de 850 cc. le 20 avril 1951.

Réserve alcaline : 54 volumes, le 13 avril 1951.

Chlore globulaire 1,65 g.

Chlore plasmatique 3,40 g.

Rapport $\frac{\text{Cl. globulaire}}{\text{Cl. plasmatique}}$ = 0,49

Le 14 avril 1951 : Protidémie : 65 g. 0/00.

Sérine 40 g. 0/00

Globuline 25 g. 0/00

Rapport $\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}}$ = 1,60

Le 17 avril 1951 : Numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R. 4.160.000

G.B. 3.600

Polynucléaires :

neutro = 65,5 %

éosino = 4

baso = —

Lymphocytes 27

Eosinophiles du sang circulant : 163/mm³.

Taux d'hémoglobine : 85 %.

Le 25 avril 1951 : Numération formule :

G.R.	4.000.000
G.B.	6.800

Polynucléaires :

neutro	= 82
éosino	= 2,5
baso	—

Lymphocytes	12
-------------------	----

Eosinophiles : 11/mm³.

Taux d'hémoglobine : 80 %.

Le 25 avril 1951 : Réserve alcaline : 66 volumes.

Chlore globulaire	1,90 g.
-------------------------	---------

Chlore plasmatique	3,35 g.
--------------------------	---------

Rapport $\frac{\text{Cl. globulaire}}{\text{Cl. plasmatique}}$	= 0,56
--	--------

Protidémie : 60 g. 0/00.

Sérines	35 g.
---------------	-------

Globulines	25 g.
------------------	-------

Rapport $\frac{S}{G}$	= 1,40
-----------------------------	--------

17 céstéroïdes urinaires : 3,5 mg. par 24 heures.

TRAITEMENT : Thérapeutique par A.C.T.H. mise en œuvre le 17 avril 1951, selon la technique suivante : on répartit la dose journalière en 4 injections espacées de 6 heures.

100 mg. pendant 2 jours ;

75 mg. pendant 2 jours ;

50 mg. pendant 2 jours ;

25 mg. pendant 2 jours.

Dose totale administrée : 500 mg. en 8 jours, du 17 au 24 avril 1951.

Traitement concomitant : 1 suppositoire de théophylline par jour et une injection d'aleudrine.

RÉSULTAT CLINIQUE :

Dès le premier jour du traitement, le malade dort dans son lit. Pendant toute son hospitalisation, il ne présente plus de crise d'asthme, l'expectoration est très diminuée et les signes stétha-

coustiques s'améliorent. Il présente seulement, à 3 ou 4 reprises, une légère gêne respiratoire, qui disparaît par l'administration d'un suppositoire de théophylline.

Cependant, la diurèse est basse, aux alentours de 750 cc. par 24 heures. Le poids augmente, à partir du 4^e jour du traitement, de 1 kilo par jour, et l'on constate un œdème des membres inférieurs remontant jusqu'aux genoux. Vingt-quatre heures après l'arrêt du traitement, la diurèse passe de 750 cc. à 2.600 cc., et les œdèmes disparaissent.

EFFETS MÉTABOLIQUES :

T.A. sans modification.

Poids : prise de 5 kg. en huit jours.

Aucune modification du chlore globulaire et chlore plasmatique. Un seul incident : rétention hydrique importante cessant après l'arrêt du traitement.

La guérison n'a duré que trois semaines, puis le malade est revenu à son état antérieur et est décédé neuf semaines après la fin du traitement.

EN RÉSUMÉ : malade ayant reçu 500 mg. d'A.C.T.H. en huit jours. L'amélioration est presque immédiate et permet le sommeil le premier jour, mais la rechute se produit après trois semaines. Au cours du traitement, œdèmes des membres inférieurs et baisse de la diurèse, incident qui cesse dès l'arrêt du traitement.

OBSERVATION IV

M^{me} Clém..., 40 ans (D^r PATHÉ, de Grasse). (Malade traitée à la clinique Ricord, à Grasse).

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Cette malade est asthmatique depuis quatre ans. Elle est en état de mal pratiquement depuis deux ans, avec surtout recrudescence depuis un mois et demi. Cet état de mal asthmatique effroyable s'est avéré, au cours des semaines, absolument rebelle à tous les traitements habituels.

La patiente, dont le poids n'était que de 32 kg., a été transportée en clinique, et l'alimentation n'a été pratiquement possible que grâce à des perfusions de sérum glucosé et de sérum salé.

Le pronostic immédiat était franchement fâcheux, l'état de la malade justifiant les plus vives inquiétudes.

EXAMEN CLINIQUE :

Au point de vue signes généraux, la malade présente un état subfébrile, sans que l'on puisse localiser une infection quelconque. Nous sommes donc ici en présence d'un état de mal asthmatique fébrile.

Les signes fonctionnels sont essentiellement représentés par une dyspnée intense inspiratoire et expiratoire surtout.

L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles bronchiques diffus, à prédominance de sibilances.

La tension artérielle est à 13 pour la maxima, 9 pour la minima.

TRAITEMENT :

Les thérapeutiques antérieures essentiellement représentées par inophyline, antalby, anti-histaminiques de synthèse, pyrétothérapie, etc., sont restées inopérantes.

Une série d'injections de cortisone est pratiquée du 21 au 28 août 1951, selon le schéma de dosage suivant :

100 mg.	par jour,	le 21 août,	en 1 injection unique le soir ;
200 mg.	»	le 22 août,	en 2 injections (matin et soir) ;
200 mg.	»	le 23 août,	en 2 injections (matin et soir) ;
200 mg.	»	le 24 août,	en 2 injections (matin et soir) ;
100 mg.	»	le 25 août,	en 1 injection le matin ;
100 mg.	»	le 26 août,	en 1 injection le matin ;
100 mg.	»	le 27 août,	en 1 injection le matin ;
100 mg.	»	le 28 août,	en 1 injection le matin.

Donc, une dose totale de 1.100 mg. a été administrée.

TRAITEMENT CONCOMITANT :

Les 21, 22, 23 et 24 août, deux ou trois suppositoires d'inophyline ou d'Antalby par jour.

1 g. 250 mg. d'auréomycine par jour, avec, en même temps, 1 g. 250 de Tifomycine par jour.

A partir du 25 août, 2 gr. 500 mg. de Terramycine et 1 g. 250 de Tifomycine par jour. Plus de suppositoire à partir de cette date.

RÉSULTATS CLINIQUES :

Le 25 août, la malade entre en rémission : elle n'est plus en état de mal asthmatique.

L'expectoration, qui était jusque-là de deux crachoirs au moins de crachats perlés par 24 heures, n'est plus à peine que d'un quart de crachoir par 24 heures. Elle est toujours perlée.

Donc, bon résultat du traitement à la Cortisone, après échec de toutes les autres thérapeutiques. Au cinquième jour, on passe à 100 mg. par jour de cortisone et l'on se propose de rechercher les doses d'entretien les plus faibles possibles, mais qui ne doivent pas être escomptées à moins de 100 mg. par jour pour encore les huit jours à venir, et les semaines suivantes à 100 mg. trois fois par semaine.

L'état de la malade est satisfaisant dans l'ensemble, mais on poursuit encore l'administration des antibiotiques comme protection.

Les examens biologiques qui ont précédé le traitement étaient favorables et permettaient l'institution de la thérapeutique hormonale.

La protéinémie, la glycémie, l'urée sanguine, la cholestérolémie, la chlorurémie n'ont rien présenté de particulier et ont été, avant et au cinquième jour du traitement, dans des limites absolument normales.

Les éosinophiles du sang circulant, qui étaient en compte absolu de 820 mm^3 , sont tombés à 130 par mm^3 et le, 27 août 1951, à 20 par mm^3 .

La numération globulaire et le leucogramme ont montré une augmentation des globules rouges et une réaction leucocytaire prédominant sur les polynucléaires neutrophiles.

Etant donné que cette malade présente de façon continue un asthme particulièrement rebelle, qui était véritablement un état de mal asthmatique, il est à prévoir que des doses d'entretien seront indéfiniment nécessaires pour maintenir cette patiente en rémission.

Le traitement hormonal ne s'est accompagné cliniquement d'aucun incident imputable à la thérapeutique et même, en particulier, la diurèse est toujours restée satisfaisante. Il n'y a pas eu d'œdème, et la tension artérielle, loin d'augmenter, a plutôt un peu baissé de 13/9 à 11/8 en fin de traitement.

La patiente était au régime déchloruré strict et prenait du chlorure de potassium.

EN RÉSUMÉ :

Malade présentant un état de mal asthmatique depuis deux ans, fébrile au moment du traitement par Cortisone dont on administre 1.100 mg en 7 jours. On donne en même temps des antibiotiques à cause de la fièvre comme il est conseillé classiquement. La rémission ne se fait sentir que 5 jours après le début du traitement.

OBSERVATION V

Ferd... Pierre, 68 ans, médecin.

Malade présentant un état de mal asthmatique d'origine nasale. Crises subintrantes actuellement.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Début brusque, il y a trois ans, après ablation de polypes nasaux. Actuellement le malade présente un catarrhe naso-pharyngien et expectore des mucosités purulentes.

On ne note aucune influence extérieure comme cause déclanchante.

La thérapeutique était principalement composée de Théophylline en aérosols et surtout en suppositoires. Deux cures au Mont-Dore ont amené un soulagement passager.

ANTÉCÉDENTS :

Hérédité arthritique. Coryza spasmodique depuis l'âge de 25 ans ne s'accompagnant d'aucune gêne respiratoire.

TRAITEMENT :

Un dose totale de 400 mg. d'ACTH est administrée à domicile, du 20 avril au 27 avril 1951, la dose journalière étant répartie en 4 injections intra-musculaires espacées de 6 heures. Le schéma de traitement a été le suivant :

1 ^{er} jour	100 mg	en 4 injections	de 25 mg	chacune
2 ^e jour	80 mg	»	»	20 mg »
3 ^e jour	80 mg	»	»	20 mg »
4 ^e jour	60 mg	»	»	15 mg »
5 ^e jour	40 mg	»	»	10 mg »
6 ^e jour	20 mg	»	»	5 mg »
7 ^e jour	20 mg	»	»	5 mg »

un traitement concomitant par pénicilline a été pratiqué.

RÉSULTATS CLINIQUES :

Amélioration rapide de l'état asthmatique. Les crises persistent, mais ne revêtent plus aucun caractère d'angoisse ou de strangulation. Réapparition de la respiration nasale par diminution de la congestion de la muqueuse et peut-être des polypes.

Amélioration très appréciable de l'état général, de l'appétit, des forces et augmentation de poids.

Donc atténuation des crises qui ne sont plus qu'au nombre de deux par jour. Activité redevenue presque normale.

Le traitement a été parfaitement bien supporté et n'a donné aucune réaction ni locale, ni générale.

Fin de la thérapeutique depuis un mois et demi et l'amélioration persiste.

EN RÉSUMÉ : Il s'agit d'un état de mal asthmatique déclenché par l'ablation des polypes nasaux, traité par 400 mg. d'A.C.T.H., administrés en 7 jours. Amélioration sans suppression totale des crises qui restent au nombre de deux par jour, mais sont moins violentes et permettent la reprise d'une activité sociale.

OBSERVATION VI

Mayl... Georges, 45 ans (malade du Dr ROSANOFF, de Nice), traité à l'hôpital Anglo-Américain de Nice. Il s'agit d'un Anglais atteint d'asthme chronique et rhumatisme chronique polyarticulaire, avec des localisations vertébrales. Par la suite, transformation en état de mal asthmatique, avec recrudescence des algies rhumatismales.

Parmi les causes déclenchantes, le malade signale une influence climatique et saisonnière.

On ne note pas de parentés morbides et pas d'équivalents asthmatiques dans ses antécédents personnels et familiaux.

Avant le début du traitement par la cortisone, cet état de mal a duré 8 mois.

EXAMENS PRATIQUES :

Azotémie : 0,50 g. %.

Numération globulaire :

G.R.	4.000.050
G.B.	9.000

avec taux de 3 % de polynucléaires éosinophiles.

Taux d'hémoglobine : 75 %.

Vitesse de sédimentation :

80 mm. le 1^{er} jour du traitement ;
60 mm. le 8^e et dernier jour.

TRAITEMENT :

On administra de la cortisone pendant 8 jours, du 15 au 23 mars 1951, selon le dosage suivant :

200 mg. le 1^{er} jour, en 2 injections de 100 mg. ;

200 mg. le 2^e jour, en 2 injections de 100 mg. ;
100 mg. pendant 6 jours, en une injection unique.

Dose totale : 1.000 mg. en 8 jours.

Aucun traitement concomitant ne fut fait, si ce n'est l'administration de sels de potassium.

RÉSULTATS :

Une amélioration nette des algies survint en même temps qu'une influence favorable sur les paroxysmes de dyspnée, mais le résultat ne fut pas spectaculaire.

Cette amélioration de l'asthme persista, tandis que les algies réapparaissaient progressivement après 8 jours. Mais malheureusement, un mois après la fin du traitement, le malade est décédé subitement, une nuit, après son retour en Angleterre. Nous n'avons pu savoir la cause exacte du décès.

Incidents au cours du traitement : On note une faiblesse persistant pendant toute la durée de la thérapeutique, contre laquelle on lutta par l'administration de sels de potassium, sans cependant avoir jamais dosé la kaliémie.

A signaler également l'apparition d'une acné le 8^e jour du traitement qui a duré pendant 10 jours.

Par ailleurs, on ne constata ni modification de la tension artérielle, ni œdèmes, ni modification de la glycémie, ni glycosurie. Aucun signe d'hirsutisme ne fit son apparition.

EN RÉSUMÉ : malade atteint simultanément d'asthme chronique rebelle et d'algies rhumatismales polyarticulaires. Traité par une dose de 1.000 mg. de cortisone, l'amélioration n'a pas été spectaculaire, la vitesse de sédimentation étant restée élevée à la fin du traitement.

OBSERVATION VII

M^{me} Rag... Hélène, 60 ans (P^r RECORDIER).

Il s'agit d'une malade consultant pour des crises de dyspnée incessantes. Hospitalisée dans le service de M. le Professeur Recordier, à l'Hôpital de la Timone, du 8 juin 1951 au 23 octobre 1951.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Le début de l'asthme remonte à 1939, où, après un choc affectif important (mobilisation de son

mari) une aménorrhée brutale s'installe et, trois semaines après, des crises de dyspnée paroxystique font leur apparition. Les règles n'ont jamais reparu depuis, malgré divers traitements.

L'intensité de l'oppression était telle que la malade, ayant perdu tout sommeil, passait ses nuits dans un fauteuil. Plusieurs crises survenaient également au cours de la journée. On administra alors des drogues sympathicomimétiques, notamment de l'éphédrine, qui n'eurent qu'un effet transitoire et, depuis 1939, la malade a toujours souffert de son asthme.

Par la suite, s'installa une sensibilisation alimentaire et l'interrogatoire révèle un rôle déclenchant de certains légumes (tomates cuites), de certains fruits (cerises, raisins, abricots), de tous les légumes secs. Par contre, aucune influence des contrariétés ou des émotions n'est notée par la malade.

Par ailleurs, l'état général est satisfaisant et une augmentation de poids de plusieurs kilos est à signaler. Pas d'essoufflement entre les crises, mais il y a eu plusieurs épisodes d'état de mal où la patiente est restée alitée pendant plusieurs jours, et, en 1949, elle est restée huit mois immobilisée, sans aucun effet de la thérapeutique.

En outre, la malade signale des arthralgies au niveau du rachis lombaire, des deux genoux et de l'épaule droite. Les douleurs lombaires ont parfois une irradiation sciatique à droite et le début brutal remonterait à trois ans, à la suite d'un effort. Le décubitus dorsal est de ce fait impossible. Les clichés radiographiques pratiqués dans le service semblent en faveur de l'origine arthrosique de ces algies.

Fréquemment, épisodes fébriles où la température atteint 39°, sans cause apparente et sans relation avec les crises d'asthme. La durée est courte et parfois ne dépasse pas quelques heures, aux dires de la malade.

A noter également, dans l'histoire clinique, des alternatives de constipation et de diarrhée, avec selles fétides, mais jamais la présence de sang rouge ou de mœlena ne fut remarquée. Météorisme abdominal avec gargouillements et douleurs, mais sans sédation soudaine, pouvant faire penser à un syndrome de Kœnig. Les troubles digestifs sont anciens, mais cependant plus marqués depuis le début des crises d'asthme.

ANTÉCÉDENTS. — Régée à 19 ans. Cycles irréguliers et douleurs au moment des menstrues, avec syndrome clinique d'hyperfolliculinie.

Mariée. Pas d'enfant.

Bronchopneumonie à 20 ans.

Episode bacillaire en 1920, non confirme, puisque de nombreux examens bactériologiques de crachats n'ont jamais mis de

B.K. en évidence et il ne fut prescrit, à cette époque, ni pneumothorax, ni cure sanatoriale.

On ne retrouve pas d'asthme ou équivalents asthmatiques chez les ascendants et les collatéraux. La malade a six frères et sœurs, dont deux sont morts de tuberculose.

EXAMEN CLINIQUE :

Appareil respiratoire : L'auscultation met en évidence des râles sibilants disséminés, mais l'expiration n'est pas anormalement prolongée.

A la palpation, la transmission des vibrations vocales apparaît moins nette à gauche qu'à droite.

Appareil cardio-vasculaire : Le cœur est normal à l'auscultation. Pouls à 100.

T.A. : 16/8 (Pachon).

Appareil digestif : Le foie et la rate sont dans leurs limites normales. L'abdomen est sensible dans son ensemble. Cependant, le cadre colique est plus douloureux.

Système nerveux et appareil locomoteur : Réflexivité : les réflexes rotuliens et achilléens sont plus vifs à droite qu'à gauche.

Sensibilité : A noter, au membre inférieur droit une légère hypoesthésie, sans topographie précise.

Motricité : Dans le décubitus dorsal, la malade plie automatiquement le genou droit, qui ne présente pas d'hydarthrose.

Signe de Lassègue : négatif.

L'extension du genou droit réveille une douleur lombaire très vive. Au membre supérieur, rétropulsion douloureuse de l'épaule droite. Petites nodosités d'Héberden.

Sur le rachis lombaire, douleur à la palpation, au niveau de L₄ jusqu'aux premières pièces sacrées.

Points de Valleix au niveau de la fesse droite.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Radiographies osseuses, montrant des épines tibiales un peu développées et une légère décalcification.

Rachis : Pincement de l'interligne L₅ — S₁ avec léger ostéolystésis de L₅ — déformation de l'angle postérieur de L₅.

Radiographie digestive : Image suspecte au niveau du côlon transverse, dont on ne peut préciser la nature spasmodique ou organique sur les premiers clichés, mais disparition sur les clichés ultérieurs.

Glycémie = 0,96 g. 0/00.

Azotémie = 0,30 g. 0/00.

Vitesse de sédimentation globulaire le 4 juillet 1951 :

1^{re} heure : 2 mm. Indice de Katz = 4.

2^e heure : 12 mm.

Chlorémie :

Chlore plasmatique 3,62 g.

Cl. globulaire 1,35 g.

Cl. glob.

Rapport $\frac{\text{Cl. glob.}}{\text{Cl. plasm.}}$ = 0,53

Protidémie : Protides totaux : 65 g. 0/00.

Sérine 30 g.

Globuline 35 g.

S

Rapport $\frac{S}{G}$ = 0,87

Calcémie : 90 mg. 0/00.

Réserve alcaline : 64 volumes.

Numération globulaire et formule leucocytaire :

G. R. 4.080.000

G. B. 8.800

Lymphocytes 34

Monocytes 3

Polynucléaires :

neutro = 62

éosino = 1

baso —

Taux d'hémoglobine : 90 %.

Taux des éosinophiles du sang circulant : 159/mm³.

Examen des selles : Absence de sang. Substances médicamenteuses recouvrant le champ. Quelques éléments de cellulose digestibles. Examen parasitologique impossible à faire.

Acide organique : 25 g. pour 100 g. de matière.

Ammoniaque : 8 g. pour 100 g. de matière.

Examens des urines :

PH 6,5

Phosphates 2,80 g. 0/00

Urée 16 0/00

Créatine 1,20 g. 0/00

Chlorures 5,90 g. 0/00

Vitesse de sédimentation le 2 août 1951 :

1 ^{re} heure	20 mm.
2 ^e heure	54 mm.

Electrocardiogramme : normal, Indice de Katz : 23,50.

TRAITEMENT :

Les nombreuses thérapeutiques employées antérieurement à l'hospitalisation avaient eu des résultats variables. Sérum de Heckel au cours des crises importantes. Scurocaïne I.V., carénacaine I.V., aérosols de pénicilline et de théophylline depuis deux ans, suppositoires de théophylline, antalby — injections d'adrénaline, électrothérapie — vaccinothérapie, trois cures au Mont-Dore avaient été suivies d'une amélioration.

Une série d'injections d'A.C.T.H. est pratiquée du 24 au 30 juillet 1951, selon la technique habituelle : doses dégressives, 4 injections par jour également espacées.

Le 1 ^{er} jour	100 mg.
Le 2 ^e jour	75 mg.
Le 3 ^e jour	75 mg.
Le 4 ^e jour	50 mg.
Le 5 ^e jour	50 mg.
Le 6 ^e jour	25 mg.
Le 7 ^e jour	25 mg.

Soit au total 400 mg. d'A.C.T.H. dans la cure.

Un traitement concomitant fut également entrepris par le sérum de Heckel. Aminophylline - gardénal-carena I.V. Théophylline I.V. et en suppositoires. Huile soufrée à 1 % : 6 injections intramusculaires de doses progressives (1 cc. à 6 cc.) espacées de 4 jours, du 14 août au 5 septembre 1951.

Auréomycine : 1,50 g. par jour, du 14 au 20 septembre, à cause d'une élévation de la courbe thermique aux environs de 39°, par suite d'un épisode pulmonaire aigu.

Ethinylœstradiol : 50 γ par jour, du 28 août au 3 septembre.

Coramine : XXX gouttes par jour, du 7 au 11 septembre, à cause de pertes de connaissance, dues à une réaction péricardique objectivée sur l'électrocardiogramme pratiqué alors, par une inversion concordante de l'onde T dans toutes les dérivations du plan horizontal et absence d'ondes de repolarisation dans le plan frontal. La radiographie n'a pas confirmé la notion de péricardite, mais il est possible que l'épanchement ait été trop faible ou même nul.

RÉSULTATS :

Dès l'arrêt de l'A.C.T.H. après une injection intramusculaire

de « quinby », crise d'asthme prolongée. D'où, par la suite, on institua une série d'huile soufrée I.M. Les crises d'asthme disparurent, mais persistance des râles bronchiques sibilants et ronchus diffus.

Dans le courant du mois de septembre, la malade présente pendant une huitaine de jours un état de mal asthmatique grave, avec pertes de connaissance prolongées, légère cyanose.

A l'examen, tachycardie régulière, sans modification auscultatoire des bruits du cœur. Signes pulmonaires typiques de crises asthmatiques. T.A. : 14-8, descendue à 11-6. Hyperthermie en clochers jusqu'à 39°8, pendant plusieurs jours. A l'auscultation, on trouve un petit foyer de sous-crépitanls à la partie moyenne du poumon gauche, en arrière. Il existe également un point de côté violent.

On prescrit alors un traitement de solucampbre alterné avec coramine toutes les 6 heures, avec auréomycine, théophylline intraveineuse et oxygénothérapie.

Une amélioration assez rapide s'ensuivit, avec une chute thermique, cessation du point de côté. Arrêt de l'état de mal asthmatique. Des radiographies thoraciques, faites à ce moment, montrent les mêmes images de calcification que les premiers clichés.

EN RÉSUMÉ : Etat de mal asthmatique traité par 400 mg. d'A.C.T.H. administrés en 7 jours. Une crise d'asthme prolongée se produisit dès l'arrêt du traitement, à la suite d'une injection de bismuth intramusculaire. On pratique alors une série d'injections d'huile soufrée et la sédation dure environ un mois. Rechute à l'occasion d'un épisode pulmonaire aigu.

OBSERVATION VIII

M^{me} Sac... Marie, 33 ans, coiffeuse, née en Italie (P^r RECORDIER).

Malade hospitalisée dans le service du P^r RECORDIER, à l'Hôpital La Timone, du 21 janvier 1952 au 18 février 1952, pour asthme rebelle.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — La première crise d'asthme remonte à 1942, dix jours après son premier accouchement. Il s'agissait d'une crise typique de dyspnée paroxystique se terminant par une expectoration séreuse, avec présence de cristaux de Charcot-Leyden.

Quelques mois auparavant, au 7^e mois de sa grossesse, la malade avait présenté, une nuit, une dyspnée légère, avec sifflements et quinte de toux.

Pendant plusieurs mois, les mêmes crises se reproduisent tous les soirs, à la même heure (21 heures) et durent toute la nuit.

Sur les conseils de son médecin, la malade part à Nice où l'asthme s'aggrave. Dans cette ville, la malade est hospitalisée pour un abcès au sein. A cette époque, on pratique une radiographie pulmonaire et des examens de crachats qui se révèlent négatifs, le mari venant de partir en sanatorium.

Les crises d'asthme, traitées par aleudrine, novocaïne intra-veineuse, étaiphylline, pendant 5 ou 6 mois, s'améliorent, mais ne disparaissent pas complètement, une certaine dyspnée persistant entre les crises, s'accroissant le soir, avec toux et expectoration permanente.

En 1945, lorsque la malade rentre à Marseille, les crises redeviennent quotidiennes, se reproduisant lorsqu'elle regagne sa demeure, le soir, vers 21 heures. Si la rentrée est plus tardive, la crise est également différée.

Une radiographie, à cette époque, montre un petit infiltrat du sommet droit. La malade est alors envoyée en sanatorium, à Hauteville, où elle séjourne de décembre 1946 à septembre 1947. Tous les examens de crachats, prélèvements bronchiques après bronchoscopie, demeurent négatifs. Pendant son séjour à Hauteville, il faut noter une absence totale de crise d'asthme, qui réapparaissent quatre mois après son retour à Marseille, sous l'influence très nette de contrariétés et de soucis d'ordre familial assez importants (divorce). Elles se traduisent par une dyspnée intense, avec cyanose importante nécessitant l'oxygénothérapie.

Une infiltration du ganglion stellaire droit semble avoir provoqué une aggravation des crises plutôt qu'un soulagement. En même temps, on assiste à une ulcération de l'infiltrat sous-claviculaire droit, se traduisant par la présence de B. K. dans les crachats. On instaure un pneumothorax en mai 1949 et la malade repart à Hauteville pour un deuxième séjour de 18 mois ; mais la dyspnée persiste, les thérapeutiques les plus variées (ultrasons, abcès de fixation, etc.) restant inopérantes.

En 1950, cure hydrominérale au Mont-Dore donnant une amélioration spectaculaire persistant jusqu'en juillet 1951, date à laquelle les crises dyspnéiques se reproduisent, et la malade repart le 15 août 1951 pour une deuxième cure au Mont-Dore, qui, cette fois, reste sans succès. Depuis cette date, dyspnée persistante, continue, sans accès paroxystiques, ayant l'allure d'un état de mal asthmatique, et, lors de son hospitalisation, la malade présente une respiration sifflante, des douleurs précordiales, de la toux, et une expectoration séreuse, quelquefois mousseuse. L'appétit est conservé. Bon état général.

ANTÉCÉDENTS. — Dans les antécédents héréditaires et collatéraux, on ne note aucun cas d'asthme, urticaire, eczéma ou migraine.

Abcès du sein en 1947.

Réglée à 12 ans 1/2, pas de syndrome prémenstruel net. Règles régulières et normales.

En 1944, infiltrat sous-claviculaire droit apparu deux ans après la première crise d'asthme.

La malade a une fille en bonne santé et un mari atteint de tuberculose pulmonaire.

EXAMEN CLINIQUE :

Appareil respiratoire : Malade dyspnéique, expiration sifflante.

Rythme respiratoire : 16. Apnée inspiratoire : 22 secondes. Apnée expiratoire : 6 secondes.

Pneumothorax droit.

Appareil cardio-vasculaire : Bruits du cœur normaux. T.A. : 13-8. Tachycardie à 100.

L'examen des autres appareils est négatif. On ne note aucune adénopathie dans les territoires ganglionnaires superficiels.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Glycémie = 0,75 g. 0/00. — Azotémie = 0,35 0/00.

Analyse d'urine : ni sucre, ni albumine.

B.W. Kahn Méinicke : négatifs.

Tubages gastriques à jeun pour recherche de B.K. négatifs.

Nombreux cristaux d'oxalates.

Urée = 12,50 g.

Chlorures = 13,30 g.

Réserve alcaline = 54 volumes

Calcémie = 116 mg. 0/00

Test de Thorn :

	Avant A.C.T.H.	Après A.C.T.H.
G. R.	4.060.000	4.080.000
G. B.	6.000	4.800
Lymphocytes	22	25
Monocytes	3	2
Polynucléaires :		
neutro .	64	68
éosino .	8	2
baso .	—	—

Nombre absolu des éosinophiles circulant :

Avant A.C.T.H. : 380/mm³. — *Après A.C.T.H.* : 202 mm³.

Donc, la cortico-surrénale semble bien répondre à l'incitation hypophysaire.

Test de Thorn après le traitement :

	<i>Avant A.C.T.H.</i>	<i>Après A.C.T.H.</i>
G. R.	4.120.000	4.120.000
G. B.	9.600	7.600
Lymphocytes	13	11
Monocytes	3	3

Polynucléaires :

neutro .	80	84
éosino .	4	2
baso .	—	—

Eosinophiles 185/mm³ 115/mm³

Taux d'hémoglobine : 80 %.

La cortico-surrénale a encore une réponse satisfaisante, bien qu'un peu inférieure à la première réponse.

TRAITEMENT :

Cure d'A.C.T.H. du 6 au 18 février 1952. On administre, au total, 625 mg. en 4 piqûres dans les 24 heures, avec des doses quotidiennes dégressives, suivant le mode habituel :

100 mg.	par jour,	en 4 piqûres,	pendant 2 jours
75 mg.	»	»	» 2 jours
50 mg.	»	»	» 2 jours
25 mg.	»	»	» 7 jours

Total : 625 mg. administrés en 13 jours

Avant la cure, la malade avait maigri de 1 kg. 500 à l'Hôpital en 15 jours.

Elle était toujours apyrétique, si ce n'est qu'elle fit une courte période de fièvre durant deux ou trois jours, qui cède à quatre séances d'aérosols de pénicilline. Ce fut la seule thérapeutique qu'elle reçût concurremment à l'A.C.T.H.

RÉSULTATS :

Le 10 février, la malade ressent une amélioration très importante. Elle n'est plus du tout dyspnéique.

Le 13 février, elle se sent très bien et a bon appétit après administration de 500 mg. d'A.C.T.H. Au moment du réveil, lors de la piqûre de minuit, elle ressent une légère sensation de gêne

respiratoire, mais ne présente plus de crise dyspnéique franche. Elle ressent seulement quelques sifflements thoraciques assez faibles et peut se rendormir très facilement.

A l'auscultation, quelques ronchus et sibilances légers dans les deux champs pulmonaires, mais il n'y a plus aucune analogie avec l'auscultation des premiers jours qui permettait d'entendre des sifflements intenses, à distance, sans qu'il soit besoin d'appliquer l'oreille sur la paroi thoracique.

Aucun incident n'est apparu dans le décours du traitement.

EN RÉSUMÉ : malade atteinte d'état de mal asthmatique greffé sur un asthme s'étant déclaré depuis une dizaine d'années. Traitement par une cure de 625 mg. d'A.C.T.H. administrés en 13 jours. Amélioration immédiate considérable, mais rechute deux mois après environ.

OBSERVATION IX

Où... Roger, 24 ans, représentant en métallurgie (Professeur RECORDIER).

Malade hospitalisé à trois reprises dans le service de M. le professeur Recordier, à l'Hôpital La Timone, pour asthme. La première fois, du 2 avril au 28 avril 1951 ; la deuxième fois, du 23 mai au 15 juin 1951, et enfin, du 10 octobre au 28 novembre 1951. Ce n'est que la dernière fois que fût entrepris le traitement par l'A.C.T.H. Lors des précédentes hospitalisations, le malade fut traité par étaiphylline intramusculaire quotidiennement pendant 22 jours, par novocaïne intraveineuse, pyrétothérapie par huile soufrée intramusculaire. Sédatifs comme gardénal per os, etc.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — L'asthme est apparu il y environ 9 mois. Les crises surviennent irrégulièrement, séparées par des espaces libres, dont la durée peut atteindre 1 mois. On note des périodes où les accès sont quotidiens, 5 ou 6 heures s'écoulent parfois avant sédation de la dyspnée. Comme facteurs déclenchants, le malade signale l'humidité, les vents et insiste particulièrement sur l'influence des plumes de traversin.

ANTÉCÉDENTS. — Jamais d'atteinte broncho-pulmonaire, et en particulier on ne note pas de périodes de bronchorrhée hivernale.

Quelques adénopathies, principalement axillaires, vers l'âge de 13 ou 14 ans.

En novembre 1950, après le début des crises d'asthme, apparition de bronchite, avec expectoration et état fébrile ayant entraîné une thérapeutique par des aérosols de pénicilline.

Pas de tabagisme, pas d'éthylisme, pas de Σ décelable. On ne relève aucune manifestation allergique chez les ascendants ou les collatéraux, le malade ayant des parents bien portants ainsi que deux frères et une sœur également en bonne santé.

EXAMEN CLINIQUE :

Appareil respiratoire : L'auscultation a révélé des sibilances audibles sur les deux plages pulmonaires, une respiration soufflante et des râles bulleux aux deux bases apparaissant à la toux. Expectoration abondante et mousseuse. Toux quinteuse.

Par ailleurs, intégrité clinique de tous les autres appareils, excepté la présence de céphalées et quelques troubles visuels portant sur l'accommodation allégués par le sujet.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Crachats : absence de B.K. Présence de quelques cellules éosinophiles.

Sérologie : négative. — Azotémie : 0,35 g. %. — Glycémie : 0,80 g. 0/00.

Numération globulaire et formule leucocytaire :

G. R.	4.320.000
G. B.	6.400

Polynucléaires :

neutro	45,5 %
éosino	3,5 %
baso	0,5 %

Formes de transition = 47 %.

Taux d'hémoglobine : 80 %.

Réserve alcaline : 70 volumes.

Chlore globulaire = 2 g.

Chlore plasmatique = 3,30 g.

Cl. gl.

Rapport $\frac{\text{Cl. gl.}}{\text{Cl. pl.}}$ = 0,60

Protides sanguins totaux = 70 g. 0/00

Sérine = 42

Globuline = 28

S

Rapport $\frac{S}{G}$ = 1,50

Deux dosages de 17 céto-stéroïdes ont été pratiqués les 2 et 5 mai 1951, qui nous ont fourni les résultats suivants :

0,5 mg. par 24 heures (vol. des urines de 24 h. : 2 l. 050).

1,3 mg. par 24 heures (vol. des urines de 24 h. : 1 l. 400).

Une radiographie montre des images suspectes de dilatations bronchiques et une sclérose pulmonaire.

Electrocardiogramme : montre une onde P très peu marquée : P.R. = 16/100 — Q.R.S. = 10/100 — A.Q.R.S. = 30° et conclut à un tracé normal.

TRAITEMENT :

Une thérapeutique par l'A.C.T.H. est mise en œuvre le 13 octobre, durant jusqu'au 1^{er} novembre 1951. On débute par une dose de 100 mg. le premier jour, 75 mg. le deuxième jour, en 4 injections par 24 heures, une toutes les 6 heures :

50 mg. par jour pendant 8 jours, mais le 17 octobre ne fut pas administrée;

25 mg. par jour pendant 9 jours.

Dose totale : 800 mg. en 19 jours.

RÉSULTATS :

Dès le deuxième jour du traitement, le malade se sent beaucoup mieux et reprend de l'appétit. Le 22 octobre, 9 jours après le début, l'amélioration subjective et objective persiste, et depuis le malade n'a plus eu d'accès, si ce n'est deux ou trois menaces, qui ont cédé très vite à 2 injections intramusculaires d'huile soufrée.

Aucun incident n'a été noté pendant la période de traitement, si ce n'est 5 clochers thermiques vespéraux à 38°, la température retombant au-dessous de 37° le lendemain matin.

Le malade, revu le 22 février, 4 mois après la fin de la cure d'A.C.T.H., est toujours amélioré et n'a plus de crises.

EN RÉSUMÉ : il s'agit d'un malade dont l'asthme remonte à une date récente (9 mois) et qui n'est pas véritablement un état de mal. Il a eu seulement quelques crises anormalement prolongées. On administre 800 mg. d'A.C.T.H. en 19 jours. L'amélioration fut remarquable dès le deuxième jour du traitement, et depuis 8 mois elle persiste.

OBSERVATION X

Min... Santo, 44 ans, maçon (P^r RECORDIER).

Malade hospitalisé pour la première fois dans le service de M. le P^r Recordier, à l'Hôpital La Timone, du 28 mai 1951 au 23 août 1951, en vue du traitement hormonal de son état de mal asthmatique. Par la suite, nouvelle hospitalisation le 2 septembre 1951 jusqu'à ce jour.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Le début de l'asthme remonte à dix ans, mais, depuis trois ans, les crises sont devenues plus violentes et se sont rapprochées de plus en plus jusqu'à devenir subintrantes, créant un véritable état de mal caractérisé par des accès dyspnéiques pouvant durer une semaine, sans aucune rémission. Le dernier épisode dyspnéique remonte à 8 jours et avait duré une quinzaine de jours sans interruption.

Un examen O.R.L., pratiqué lors d'une précédente hospitalisation à Toulon, pour déceler une éventuelle épine irritative nasale, s'est montré négatif.

De nombreux traitements ont été entrepris.

En décembre 1948, infiltration stellaire bilatérale, sans résultats. De la théophylline en injections intraveineuses et des ventouses scarifiées entraînent, par contre, une amélioration.

Fin décembre 1948, on tente un traitement par les anti-histaminiques de synthèse (phénergan), qui, en quelques jours, fait disparaître la dyspnée et une bronchite concomitante. On continue la théophylline intraveineuse.

En janvier 1949 : les crises récidivent. Une nouvelle tentative d'infiltration stellaire et des injections de sérum de Heckel produisent une nouvelle amélioration.

Pendant 8 mois, il n'est plus en état de mal.

Mais, en décembre 1950 : nouvelle hospitalisation et on fait un abcès de fixation.

En mai 1951, une radiographie pulmonaire montre une opacité zonaire du lobe moyen droit, qui disparaît par la suite, après un traitement par des injections d'adrénaline-posthypophyse (évatmine). Toute cette évolution est apyrétique.

ANTÉCÉDENTS. — Pas d'antécédents pulmonaires notables. Pas d'éthylisme. Pas de tabagisme.

Depuis un an environ, plusieurs épisodes bronchitiques avec expectoration ont accompagné l'évolution de l'asthme.

On ne retrouve pas de terrain de sensibilisation chez les ascendants et collatéraux.

EXAMEN CLINIQUE :

A l'entrée, le sujet est asthénique et amaigri. Sudations fréquentes. Nombreux accès de toux.

L'auscultation met en évidence des ronchus et sibilances sur les deux plages pulmonaires et des râles bulleux à la base droite.

T.A. = 12,5/8.

Par ailleurs, l'examen clinique des autres appareils est négatif.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 26 mai 1951 : V.S..

1^{re} heure = 50 mm.

2^e heure = 90 mm.

Le 30 mai 1951 :

Azotémie = 0,30 g. 0/00

Glycémie = 0,88 g. 0/00

Le 1^{er} juin 1951 : Examen hématologique :

G. R. 4.000.000

G. B. 5.400

Lymphocytes = 32

Monocytes = 5

Polynucléaires :

neutro 60

éosino 3

baso

Taux d'hémoglobine 80 %

Le 5 juin 1951 :

Mac Lagan : I.P. : 42 — Vernes Resorcine : I = 8

» F : ++

Protidémie :

Protides totaux = 68 g. 0/00

Sérines = 42 g. 0/00

Globuline = 26 g. 0/00

S

Rapport — = 1,60

G

Chlorémie :

Cl. globulaire 1,75

Cl. plasmatique 3,50

Rapport $\frac{\text{Cl. G.}}{\text{Cl. P.}}$ = 0,50

Réserve alcaline : 66 volumes.

Le 19 juin 1951 : Vitesse de sédimentaion :

1^{re} heure 20 mm.
2^e heure 40 mm.
Indice de Katz 20

Le 20 juin 1951 : Réserve alcaline 56 Volumes.

Le 21 juin 1951 : Examen hématologique :

G. R. = 3.960.000
G. B. = 6.600
Lymphocytes = 44
Monocytes = 8

Polynucléaires :

neutro 46
éosino 6
baso 1

Le 21 juin 1951 :

Protidémie :

Protides totaux = 75 g. 0/00
Sérines = 45 g. 0/00
Globuline = 30 g. 0/00

S

Rapport $\frac{S}{G}$ = 1,50

G

Chlorémie :

Cl. globulaire = 1,70
Cl. plasmatique = 3,40

Cl. G.

Rapport $\frac{\text{Cl. G.}}{\text{Cl. P.}}$ = 0,50

Cl. P.

Le 3 juillet 1951 : Examen hématologique :

G. R. 4.280.000
G. B. 10.000
Lymphocytes 36
Monocytes 2

Polynucléaires :

neutro 45
éosino 7
baso 0

Taux d'hémoglobine 90 %

Compte absolu des éosinophiles : 110 par mm³.

Le 8 mai 1952 : Numération formule :

G. R.	3.860.000
G. B.	5.600
Lymphocytes	47
Monocytes	9
Polynucléaires :	
neutro	40
éosino	4
baso	0
Taux d'hémoglobine	80 %

TRAITEMENT ET RÉSULTATS

On fait d'abord une série d'injections de cortisone, pendant 4 jours, soit une dose totale de 600 mg. Cette thérapeutique donne une amélioration de la dyspnée, mais les crises reprennent dès arrêt du traitement.

On institue alors des injections de 400 mg. d'A.C.T.H., le 23 juin, pendant 7 jours, qui donnent une sédation, mais les crises reprennent 2 jours après l'arrêt des injections.

La cortisone est alors reprise du 2 au 7 juillet 1951 à raison de 100 mg. par jour (soit 500 mg.). Cette fois, pas d'amélioration. L'état de mal persiste malgré une saignée, la théophylline I.V., gardénal.

Puis, A.C.T.H. à partir du 7 juillet pendant 2 jours à raison de 100 mg. pro die. Effet très net se traduisant par la disparition de la dyspnée. On arrête les injections d'A.C.T.H. pendant 24 heures et les crises réapparaissent. Le 10 juillet, reprise de l'A.C.T.H. à raison de 50 mg. par jour, entraînant une nouvelle amélioration.

Le 16 juillet 1951 :

On continue l'A.C.T.H., l'amélioration se maintient. On associe des injections intramusculaires d'huile soufrée, au rythme de 1 tous les 3 jours.

Le 1^{er} août 1951 :

L.A.C.T.H. est stoppée. 7 injections d'huile soufrée ont été administrées. Depuis 3 jours, aucune crise.

Le 20 août 1951 :

Depuis une semaine tout traitement ayant été supprimé, le malade va bien et ressent seulement une petite sensation d'oppression, quelquefois le soir.

Le 23 août 1951 :

Il quitte le service très amélioré.

La sédation a duré environ 15 jours après la cessation de toute thérapeutique et le 2 septembre 1951, le malade revient à l'hôpital en crise aiguë très intense depuis 24 heures.

On pratique une saignée, on administre de la théophylline IV, une injection de gardénal solique à 0,20 g. et oxygénothérapie.

Le 3 septembre 1951 :

On décide de recommencer l'A.C.T.H. à raison de 100 mg. par jour, puis on diminue progressivement les doses et on injecte au total 600 mg.

Le 29 septembre 1951 :

On commence une cure de 600 mg. de cortisone, car la veille une crise violente a nécessité une saignée, de la théophylline IV. Immédiatement le malade est amélioré et passe une bonne journée et une bonne nuit. Dans l'après-midi du 1^{er} octobre, en cours de traitement cortisonique, reprise de la dyspnée. La nuit est assez mauvaise, on injecte de la théophylline IV et on décide de reprendre l'A.C.T.H.

Du 3 au 21 octobre 1951 :

900 mg. d'A.C.T.H. par doses régressives. 24 heures après le début des injections, amélioration et sédation des crises.

4 jours après l'arrêt, le 27 octobre, une saignée dut être pratiquée avec injection IV de novocaïne, donnant une amélioration pendant 15 jours, jusqu'au 12 novembre.

Du 12 au 23 novembre 1951 :

Cure de 1.150 mg. d'A.C.T.H. après une amélioration légère au début de la série d'injection, l'état de mal devient de plus en plus dramatique, malgré l'augmentation de la dose journalière à 150 mg. On fait alors un nouvel abcès de fixation le 20 novembre, faisant cesser les crises dès le lendemain. Pour éviter la non-collection de l'abcès, on cesse l'A.C.T.H., mais à noter que l'abcès paraît s'être collecté avant même l'arrêt des injections. Incision de l'abcès le 25 novembre, laissant écouler un pus abondant.

Donc, sédation durant 8 jours après l'abcès de fixation.

Le 3 décembre 1951 :

Après une légère dyspnée s'étant manifestée le 1^{er} décembre, état de mal inquiétant et on fait une infiltration stellaire gauche donnant une amélioration nette pendant 8 jours encore.

Le 10 décembre 1951 :

Cure de 500 mg. de cortisone en 2 jours. Immédiatement après l'arrêt des injections, les crises dyspnéiques reprennent

violentes et on fait une nouvelle infiltration stellaire peu efficace, suivie d'un abcès de fixation, incisé le 15 décembre, qui donne une amélioration très nette.

Le 25 décembre 1951 :

Cure d'A.C.T.H. de 350 mg. jusqu'au 1^{er} janvier 1952. Amélioration de 8 jours.

Le 7 janvier 1952 :

Nouvelle cure d'A.C.T.H. de 600 mg. jusqu'au 20 janvier. Le 15 janvier, en cours de traitement, dyspnée faisant augmenter la dose journalière de 25 mg. à 50 mg.

Le 6 février 1952 :

A.C.T.H. : 425 mg. jusqu'au 11 février. Sédation et le 12 février, état de mal nécessitant un nouvel abcès de fixation donnant une amélioration, mais laissant persister une légère dyspnée expiratoire.

Le 22 février 1952 :

250 mg. d'A.C.T.H. jusqu'au 25 février à la suite d'une nouvelle crise ayant nécessité une saignée de 200 cc. et de la novocaïne intra-veineuse.

Le 24 mars 1952 :

On entreprend une cure de cortisone par voie intra-musculaire et par voie orale en comprimés de 25 mg. que l'on poursuit sans interruption en diminuant la posologie jusqu'à une dose totale de 3.000 mg. atteinte le 30 mai 1952.

Le 24 mai 1952 :

On administre simultanément à la cortisone 200 mg. d'A. C. T. H. en 4 jours.

Le 31 mai 1952 :

On établit une posologie de cortisone à un comprimé à 25 mg. par jour tous les 2 jours pendant 3 jours, soit 75 mg.

Le 4 juin 1952 :

Cure de 150 mg. d'A.C.T.H. à raison de 50 mg. par jour pendant 3 jours, complétant les séances d'ultra-sons.

Le 6 juin 1952 :

50 mg. de cortisone par jour en comprimés.

Après une période de deux mois et demi où le malade ne présentait plus qu'une dyspnée très légère, mais se sentait instable, le 9 juin nouvelle crise extrêmement violente et on pratique un nouvel abcès de fixation.

EN RÉSUMÉ: Il s'agit d'un sujet atteint d'état de mal asthmatique chez lequel la diversité des thérapeutiques mises en

œuvre simultanément ne permet pas d'affirmer la part d'amélioration qui revient à l'une ou à l'autre de ces dernières. Nous avons pratiqué des séries alternées de posologie différente, de cortisone et d'A.C.T.H. Les diverses sédations obtenues ont été en général de 8 jours, sauf la dernière qui a atteint une durée de 2 mois et demi. Dans la considération de l'ensemble des résultats, il apparaît que la cortisone n'était pas toujours active et quand elle agissait, l'amélioration ne durait que le temps de la cure, la dyspnée ayant recommencé à plusieurs reprises dès arrêt des injections. Chaque série d'A.C.T.H. a eu un effet beaucoup plus rapide et a été suivie en général par une période d'accalmie, de courte durée certes, mais cette substance ne perdait pas de son activité lors de la répétition des séries. Malgré les doses assez élevées d'hormones injectées, aucun incident thérapeutique n'est survenu et nous n'avons relevé aucune modification biologique.

RÉSULTATS

La série des malades traités n'étant pas suffisante pour tirer des conclusions absolues, nous nous bornerons à reporter, le plus objectivement possible les différents effets consécutifs au traitement hormonal. Le nombre restreint des observations tient à deux faits : tout d'abord, l'état de mal asthmatique, où les asthmes vraiment graves ne sont pas d'une fréquence extrême dans la pratique médicale courante et en second lieu l'A.C.T.H. et cortisone que nous avons utilisées dans le cours de l'année 1951 étant exclusivement d'origine américaine, ne nous parvenaient qu'avec parcimonie.

Certains de nos malades ont reçu exclusivement des injections d'A.C.T.H. (observations : II, III, V, VII, VIII, IX), d'autres de cortisone (observations : IV, VI), d'autres enfin des séries mixtes cortisone-A.C.T.H., simultanément ou de façon successive (observations : I, X).

Nous avons employé, comme on le voit, la corticotropho-hypophysaire, de préférence à la cortisone car il nous a semblé qu'elle avait dans l'asthme une action plus immédiate et plus constante que celle de l'hormone cortico-surrénalienne. Or, l'état de mal asthmatique est bien souvent une urgence thérapeutique.

Notre posologie pour la cortisone est identique à celle conseillée par les auteurs américains : 300 mg. le 1^{er} jour, en 3 injections de 100 mg. espacées de 8 heures, 200 mg. le 2^e jour en deux injections de 100 mg. espacées de 12 heures, puis 100 mg. les jours suivants en une seule injection, la durée d'administration moyenne étant une dizaine de jours. Parfois (observations IV et VI), la dose initiale n'a été que de 200 mg. et dans l'observation I, nous avons interrompu la série après 3 jours d'administration, une dose de 600 mg. n'ayant produit aucun effet. Le passage à des injections d'A.C.T.H. eut au contraire un effet sédatif immédiat. Dans un cas (observation X) nous avons fait également une entorse à cette règle en administrant de la cortisone, à la fois par voie intra-musculaire et orale à doses quotidiennes régressives jusqu'à 25 mg. par jour, ceci pendant des périodes dépassant un mois. L'efficacité à de telles doses paraît douteuse, étant donné la crise dyspnéique violente et prolongée qui survint récemment chez notre malade après une telle cure.

Quand elle a été employée seule, il apparut une amélioration très nette (observation IV) dans un cas d'état de mal asthmatique fébrile résistant aux autres thérapeutiques, mais qui ne s'est manifestée que cinq jours après la première injection. On a observé une chute importante des éosinophiles du taux de 820 mm³ à 20 mm³ qui cadre avec l'amélioration, et une augmentation des globules rouges avec réaction leucocytaire portant essentiellement sur les polynucléaires neutrophiles. La tension artérielle, contrairement à toute attente, s'est abaissée de 13/9 à 11/8 en cours de traitement cortisonique. Mais ceci est peut-être dû au régime déchloruré strict et au repos au lit, comme le signalent Ségat et Herschfus, qui ont également vu baisser la tension artérielle chez un hypertendu. Les autres constantes physiologiques n'ont pas été modifiées.

Dans le deuxième cas (observation VI), l'amélioration a été beaucoup moins spectaculaire et a duré un mois, après quoi nous avons appris le décès du malade. La vitesse de sédimentation, restée élevée en fin de cure, expliquerait ce résultat.

Pour l'A.C.T.H., dont la posologie est moins bien fixée, nous avons utilisé la technique suivante : doses quotidiennes régressives de 100 mg. à 20 mg. réparties en 4 injections espacées de 6 heures. On admet que 50 mg. d'A.C.T.H. équivalent au moins à 100 mg. de cortisone. D'une façon générale, nous avons fait des séries courtes de 500 mg. en moyenne. Nous avons surveillé en cours de traitement les constantes biologiques par formules sanguines, dosage de protidémie, chlorémie, mesure de la réserve alcaline.

Pour apprécier la réactivité de la glande surrénale, nous avons utilisé le test de Thorn, qui dans un cas (observation I) a été inversé, le nombre absolu des éosinophiles sanguins ayant augmenté après A.C.T.H. La réponse surrénale a été cependant satisfaisante chez ce malade où nous avons obtenu deux rémissions, l'une de deux mois, l'autre de cinq mois. Elles n'ont pas été totales car la théophylline intra-veineuse a été toujours nécessaire, mais elles ont permis au sujet la reprise de son travail.

Nous avons utilisé également le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires, mais les résultats ont été quelquefois discordants. C'est ainsi que le malade de l'observation IX en excréta 1,3 mg. par 24 heures, chiffre considérablement inférieur au taux normal de 13 mg. et cependant la réponse cortico-surrénale a été satisfaisante cliniquement, puisque c'est la plus longue rémission que nous ayons obtenue (8 mois). Il est vrai qu'il ne s'agissait pas d'un véritable état de mal asthmatique.

Un deuxième dosage de 17-cétostéroïdes s'est montré assez bas (6,9 mg. dans l'observation II). Il correspond à une réponse immédiate bonne, mais la rechute se produisit 15 jours après.

Les constantes biologiques, comme on peut s'en rendre compte à la lecture des observations, n'ont varié que dans des

limites physiologiques en particulier, les rapports $\frac{\text{Cl. glob.}}{\text{Cl. plasm.}}$

$\frac{\text{sérines}}{\text{globulines}}$ et $\frac{\text{sérines}}{\text{globulines}}$ qui se sont maintenus à des taux remarquablement constants, respectivement autour de 0,50 et 1,50 (observation X).

Le taux des éosinophiles circulant est resté élevé à 185 mm^3 après traitement dans un cas (observation VIII) et cependant un test de Thorn pratiqué avant et après la cure indiquait chaque fois une bonne réponse surrénale qui s'est traduite par une amélioration clinique considérable ayant duré 2 mois, longueur moyenne de la sédation obtenue par Carey, Mac Gehee et Howard (68 jours) sur une série de vingt-trois malades où la durée maxima enregistrée a été de 10 mois.

Dans un cas (observation VIII), l'A.C.T.H. était classiquement contre-indiquée à cause d'un infiltrat sous-claviculaire droit traité par pneumothorax. Il n'y eut ni aggravation ni amélioration de la tuberculose pulmonaire en cours, après traitement par 625 mg. d'A.C.T.H. dont la malade tira cependant bénéfice au point de vue asthme.

Dans l'observation X, la multiplicité des thérapeutiques rend difficile l'interprétation des résultats, mais après considération de l'ensemble, on peut remarquer que la cortisone a été quelquefois sans effet et quand elle a provoqué une amélioration, ce n'était que pendant l'administration. C'est ce qui nous a amené à cette posologie continue. Quant à l'A.C.T.H. chaque série a, en général, provoqué une amélioration immédiate, mais la rechute se reproduisait entre deux et quinze jours. Seule une rémission a duré deux mois et demi environ.

En résumé, nous n'avons obtenu, dans aucun de nos cas, une guérison réelle de l'asthme. Nous avons enregistré dans notre série deux décès peu de temps après la fin du traitement (9 semaines dans l'observation III, 1 mois dans l'observation VI). On peut se demander si la thérapeutique hormonale n'aurait pas une certaine part de responsabilité. Il est cependant difficile de se prononcer car les dosages employés dans le premier cas, 500 mg. d'A.C.T.H., dans le deuxième cas, 1.000 mg. de cortisone, ont été assez faibles.

Le phénomène constant que nous avons observé est la rechute à plus ou moins longue échéance. De plus, la disparition de l'asthme n'a jamais été totale. Bien souvent un traitement a été nécessaire après la fin de la cure hormonale jusqu'à la rechute de l'état de mal (observation I). Nous avons pu égale-

ment remarquer un fait signalé par les auteurs américains (Carey), c'est la sensibilité non diminuée du sujet aux différentes séries d'A.C.T.H. et dans l'observation I, la rémission obtenue après la deuxième cure a même dépassé de trois mois celle de la première.

INCIDENTS ET ACCIDENTS. — Nous serons bref sur ce sujet, car les doses employées n'ont entraîné que quelques incidents bénins :

— Une rétention hydrique assez importante caractérisée par un œdème des membres inférieurs remontant jusqu'aux genoux avec diurèse basse à 750 cm³ et une augmentation de poids de 1 kg. par jour pendant 5 jours (observation III). Cet incident a disparu 24 heures après l'arrêt du traitement, la diurèse passant à 2600 cc. et les œdèmes se résorbant.

Ce malade présentait du point de vue biologique une diminution d'excrétion des 17-cétostéroïdes. Le taux qui était de 10,5 mg. par 24 heures, trois jours après le début des injections d'A.C.T.H., tomba à 3,5 mg. en fin de traitement, ce qui traduit sans doute un épuisement surrénal analogue à celui du « syndrome de post-cure » signalé par Harvier et Turiaf. La chute des éosinophiles avait montré que la surrénale était réactive au début. L'amélioration a été manifeste pendant 3 semaines, par la suite le malade est décédé.

— Une faiblesse musculaire pendant toute la durée de la thérapeutique cortisonique combattue par l'administration de sel de potassium, encore que certains auteurs, dont Elkinton, n'admettent pas la fuite urinaire du potassium provoquée par la cortisone (observation VI).

Apparition d'une acné au 8^e jour du traitement, qui a duré pendant 10 jours (observation VI).

— Une réaction péricardique de traduction électrocardiographique, mais non radiologique (observation VII).

— Un œdème malléolaire apparaissant le soir et s'estompant le matin, pendant trois à quatre jours, en même temps qu'un œdème discret au niveau de la région lombo-sacrée (observation II).

Donc les incidents relevés ici n'ont rien de comparable à tous les accidents classiquement décrits, qui ne doivent survenir que lors des cures importantes et prolongées. Mais dans l'asthme leur crainte n'est guère à considérer, car d'après les expériences américaines, il vaut mieux faire plusieurs séries d'injections de courte durée pour exciter le cortex-surrénal, sans l'épuiser. La technique des doses d'entretien espacées (2 injections par semaine) serait à rejeter, n'allongeant en aucune façon les rémissions (Carey, Mac Gehee, Harvey).

MODE D'ACTION DES HORMONES

Le mode d'action des hormones n'est pas facile à élucider. Selon l'expression du Pr. Coste qui, un des premiers en France, a expérimenté cette thérapeutique, « il semble bien, quelle que soit l'affection traitée, que ces deux hormones n'attaquent jamais la cause des maladies, mais qu'elles en annulent, transitoirement le plus souvent, les symptômes en supprimant un processus réactionnel de l'organisme ».

En effet, l'hypothèse d'une action purement substitutive ne semble guère plausible, car Maranon écrivait en 1932 qu'il ne connaissait pas d'asthme associé à une insuffisance surrénale et la littérature est remarquablement pauvre sur ce sujet. De même l'insuffisance hypophysaire franche associée à l'asthme est rare. Il semble cependant possible que les endocrines interviennent dans le déclenchement d'un asthme, mais à titre de déséquilibre humoral non spécifique et non pas en temps qu'atteinte d'une glande, sans quoi tout sujet présentant le trouble endocrinien incriminé devrait être asthmatique.

L'hypothèse la plus séduisante nous paraît être celle de Selyé, plaçant l'asthme dans le cadre des « maladies de l'adaptation ». Ni l'asthme, ni l'état de mal ne semblent liés à une insuffisance de l'A.C.T.H. ou des hormones cortico-surrénales. Quelle qu'en soit la cause, la crise d'asthme apparaît comme une réaction particulière à un choc, déclenché par la voie de la sensibilisation allergique ou directement par le froid, les odeurs, l'émotion... Elle fait alors partie du « syndrome général d'adaptation » dans lequel la réponse de l'hypophyse se traduit par une décharge de stimuline et par une brusque hyperfonction de la cortico-surrénale qui ramène l'équilibre lorsque cette « réaction de défense » n'est pas débordée.

C'est par là sans doute que l'asthme entre de la façon la plus certaine dans la pathologie endocrine. Si les « Stress » d'agression ne sont pas trop prolongés, après une phase de shock, se produit le contre-shock, état de résistance particulier mettant en jeu l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal. Selyé pense que des individus allergiques chez lesquels cet « état de résistance » est assez développé, ne font pas d'asthme et qu'inversement l'asthme est une maladie d'hypo-adaptation. Il a été démontré que le défaut de ce mécanisme d'adaptation

réside, non dans un épuisement cortico-surrénal, mais plutôt dans le fait que sous le stress continu une sécrétion insuffisante d'A.C.T.H. ne stimule pas le cortex-surrénal à un degré suffisant. Ainsi en suppléant par de l'A.C.T.H. exogène, on restaure thérapeutiquement l'adaptation du patient. C'est suivant l'expression de Ségal et Herschfus, une « adaptation thérapeutique » qui explique ainsi l'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone.

C'est probablement aussi en améliorant la réponse insuffisante de l'anté-hypophyse et partant, de la cortico-surrénale qu'agissent aussi certains agents physiques dont nous avons parlé au début de ce travail (rayon U.V.), les chocs de divers ordres dont l'action dans le traitement de l'asthme est depuis longtemps connue. (De Gennes).

Cependant, d'autres hypothèses ont été émises. Certains auteurs canadiens (Rose, Pump, Stanford) se basant sur l'excrétion urinaire accrue de l'histamine chez l'asthmatique, pensent à une action possible de l'A.C.T.H. en rétablissant l'équilibre histamine-histidine, car le taux d'histamine du poumon de l'asthmatique beaucoup plus élevé que chez le sujet normal, s'abaisse pendant la cure hormonale. Or, la surrénale est la glande régulatrice de tous les processus enzymatiques vitaux de l'organisme et notamment de l'histaminase, ferment qui détruit l'histamine et dont le taux s'abaisse chez les animaux surrénalectomisés (Roméro-Vélasco).

Une augmentation de la production d'anti-corps a été signalée par Dougherty et White, se basant sur la négatation des réactions cutanées d'allergie pendant la cure hormonale. Mais ce fait n'a pas été confirmé chez l'animal par Eisen et chez l'homme par Herbert et de Fries.

En France, Sédillot, prétendant que l'asthme est un « eczéma aigu de la muqueuse bronchique » plutôt qu'une « urticaire de la muqueuse » comme le soutenait Besançon, fait jouer le rôle capital dans la pathogénie aux mononucléaires éosinophiles décrits dans l'expectoration de l'asthmatique par Erlich en 1926. Ces leucocytes éosinophiles seraient des histiocytes macrophages lancés dans la circulation par la rate pour débarrasser l'organisme de flocculats d'acide urique et surtout de cholestérol en excès se formant dans la veine sus-hépatique. De là, ils arrivent dans la circulation pulmonaire et s'éliminent au niveau de puits eczématisés de la muqueuse bronchique analogues à ceux décrits par Besnier au niveau de la peau, qu'ils creusent au moyen de leurs oxydases. C'est là la « défense leucocytaire anti-flocculats ». L'A.C.T.H. et la cortisone, abaissant à zéro le taux des éosinophiles, agiraient en s'attaquant à ces phagocytes en migration.

Nous sommes donc ici encore dans le domaine des hypothèses. Aucune n'étant étayée par une preuve scientifique indiscutable, nous ne pouvons que les énumérer et l'action des deux hormones pituitaire et cortico-surrénalienne dans l'état de mal asthmatique demeure encore inconnue, laissant la porte ouverte à un vaste champ de recherches nouvelles.

INDICATIONS DU TRAITEMENT HORMONAL DANS L'ASTHME

Les asthmes bénins à accès légers et espacés ne relèvent en aucune façon du traitement cortisonique ou à l'A.C.T.H. Nous réserverons les indications à l'état de mal asthmatique et d'une façon plus générale à tous les asthmes graves dont une étude récente a été faite par Jacquelin.

Il faut différencier ces derniers des formes intenses et passagères de l'asthme banal, qui bien qu'impressionnantes n'ont pas de gravité. La durée de plusieurs semaines parfois, peut faire penser à l'état de mal asthmatique. La dyspnée intense aux deux temps de la respiration distend le thorax en inspiration forcée. L'éosinophilie sanguine est très élevée. Très souvent on trouve une cause exogène de nature variable qui déclenche cet « état de mal aigu » (Moncorgé) dont l'évolution est relativement bénigne.

Les asthmes vraiment graves ou asthmes subintrants conduisant à « l'état de mal chronique », se présentent sous plusieurs aspects très distincts tout en conservant certains caractères communs. Ce sont, soit des asthmes fixés où on ne retrouve pas les équivalents et les parentés morbides (eczéma, urticaire), soit des asthmes intriqués, humides avec forte participation bronchique. Il n'y a jamais de transfert vers la peau. Leur début est presque toujours, lentement progressif, échelonné sur plusieurs années. Le rôle négligeable des facteurs exogènes que nous signalons dans la plupart de nos observations conduit à l'hypothèse d'un trouble humoral à leur origine. Ils ont une tendance à la persistance indéfinie ou à l'aggravation.

Jacquelin distingue des formes où domine la localisation trachéobronchique donnant peu de dyspnée et où le facteur dominant est une toux quinteuse, coqueluchoïde, à prédominance nocturne, mais ne cessant jamais complètement et empêchant tout sommeil, fait qui justifie la tentative d'une thérapeutique hormonale.

Des formes où prédomine la localisation bronchiolique dans lesquelles l'élément exsudatif ou congestif peut être au premier plan. Ici la dyspnée est considérable à cause des moules muqueux bronchiques très épais donnant une obstruction totale

et le tirage thoracique global en est un signe fondamental, selon Jacquelin. L'atteinte de l'état général est profonde et toute activité sociale est interdite.

La forme congestive avec son absence totale d'expectoration aurait une évolution un peu moins sévère que la forme exsudative, mais ces asthmes sont en général rebelles à toutes thérapeutiques. Les traitements antérieurs étant soldés par de nombreux échecs, la thérapeutique hormonale doit encore être tentée et dans certains cas où la vie du malade est menacée par l'asphyxie, le soulagement immédiat que procure l'A.C.T.H. n'est pas à négliger, même si la rechute se produit par la suite, d'autant plus que souvent la sensibilité aux autres médications reparaît.

Les asthmes compliqués par de l'emphysème, des dilatations bronchiques relèvent également de cette thérapeutique, car on assiste souvent à une disparition des microdilatations en chapelet si l'asthme s'améliore. Entre aussi dans cette catégorie, l'état de mal asthmatique fébrile avec infiltrats pulmonaires labiles, qu'il soit à forme pneumonique avec température en plateau et image radiologique d'opacité en triangle, à forme broncho-pneumonique avec clochers thermiques et ombres multinodulaires en poussées successives ou à forme pleuro-pulmonaire caractérisée par un épanchement pleural asymptomatique à éosinophiles de seule traduction radiologique.

Les asthmes dits mortels, de connaissance récente, conséquence des asthmes subintrants ou compliqués, mais pouvant s'installer d'emblée, ayant à leur base une erreur thérapeutique telle abus de sympathicomimétiques ou emploi inconsidéré de morphine, donnant une bronchoplégie, bénéficient de la thérapeutique par l'A.C.T.H. plutôt que par la cortisone, car l'amélioration presque immédiate peut sauver de l'asphyxie aigüe ou subaigüe ou du collapsus cardiaque le malheureux patient.

CONCLUSIONS

Parmi les acquisitions variées, qui ont jalonné l'évolution de la thérapeutique au cours de ces dernières années, certaines, comme l'A.C.T.H. et la cortisone, ont marqué un indiscutable progrès dans le traitement de l'état de mal asthmatique, quel que soit le mécanisme pathogénique qui préside à leur action.

L'A.C.T.H. nous semble indiquée dans l'état de mal asthmatique, de préférence à la cortisone, à cause du soulagement immédiat qu'elle provoque, dans certains cas où la dyspnée, menaçant la vie du malade, requiert une sédation rapide. Cependant dans des asthmes plus légers, la cortisone nous a donné de bons résultats. Au cas où de nombreuses cures seraient nécessaires, il est conseillé, en vue de ménager le cortex-surrénal, d'alterner les séries des deux hormones.

Les résultats ne sont pas toutefois ceux que nous attendions, les rechutes s'étant produites de façon quasi-constante, certaines fois après quelques jours, quand ce n'était pas le lendemain de l'arrêt des injections. La durée moyenne de la rémission, sans que l'asthme disparaisse jamais, a cependant été de deux mois.

La chute des éosinophiles en cours de traitement, qui serait le meilleur test d'activité, n'a pas toujours été totale et nous avons observé des taux absolus restant élevés, bien que la réponse surrénale, appréciée par un test de Thorn, fut satisfaisante et que concurremment une amélioration clinique nette existât.

Les incidents observés chez nos malades avec les doses faibles utilisées, tous bénins, ne limitent pas l'emploi des deux hormones demeurant indiquées, dans une affection sévère, contre laquelle, notre arsenal thérapeutique, pourtant copieusement fourni, est bien souvent impuissant.

LU ET APPROUVÉ :
Le Président du Jury :
R. POINSO.

VU ET APPROUVÉ .
Le Doyen :
G. MORIN.

PERMIS D'IMPRIMER :
Le 25 Juin 1952.
Le Recteur : J. BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN (E.). — Le traitement de l'état de mal asthmatique. *Jour. Méd. Bordeaux*, fév. 1951, 128, p. 328.
- BICKEL (G.). — La Cortisone et l'A.C.T.H. ; propriétés biologiques et applications thérapeutiques. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, 1951, 71, 1, p. 14.
- BICKEL (G.). — L'hormone hypophysaire surrénale corticotrope (A.C.T.H.) et ses applications cliniques. *Presse Médicale*, 58, p. 1007-1010, 27 sept. 1950.
- BORDLEY (B.), CAREY (J.-E.), MC GEHEE HARVEY (A.), HOWARD (J.-E.), KATTUS (A.-A.), NEWMAN (E.-V.) and WINKENWERDER (W.-C.). — Observations on the effect of adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) in allergic diseases. *Bull. Johns Hopkins Hospital* 1949, vol. 85, n° 5, p. 396-398.
- BROWN (E.-A.), FOX (L.-A.), NOBILI (C.) and COLL. — The use of A.C.T.H. in the treatment of ambulatory asthmatic patients. *Annals of Allergy* 1951, 9, p. 459.
- BRUNEL (M.). — Aspects diagnostiques et thérapeutiques d'actualité de l'asthme. *Gaz. Méd. France* 1951, 58, p. 285-293.
- CAREY (M.-A.), MC GEHEE, HARVEY (A.-M.), HOWARD (J.-E.) and WINKENWERDER (W.-L.). — Effect of adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) and cortisone on the course of chronic bronchial asthma. *Bull. Johns Hopkins Hospital* 1950, vol. 87, p. 387.
- CARLISLE (J.-M.). — Cortisone (compound E). Summary of its clinical uses. *Brit. Med. Jour.*, 9 sept. 1950, p. 590-595.
- CARRYER, KELSCH, PRICKMANN, MAYTUM, LAKE and WILLIAMS. — Effects of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. *Proceed Staff. Meet Mayo clinic*, 18 août 1950, 25, p. 482.
- CORNIL (L.) et RECORDIER (A.-M.). — Données pratiques sur la cortisone et l'A.C.T.H. *Rapport présenté au Congrès de la Société de Médecine de Marseille*, juin 1951.
- COSTE (F.), DELBARRE (F.) et BASSET (G.). — Intérêt de la surveillance des éosinophiles au cours d'un traitement par une corticotrophine hypophysaire. *Sem. Hôp. Paris*, 30 août 1950, p. 3093.
- COSTE (F.), DELBARRE (F.), BASSET (G.) et M^{me} LACHRONIQUE (F.). — Etude clinique et biologique de 29 malades traités par la corticostimuline hypophysaire. *Sem. Hôp. Paris*, 30 août 1950, p. 3047.
- COSTE (F.), DELBARRE (F.), LAURENT (F.) et M^{me} LACHRONIQUE (F.). — Problèmes posés par l'emploi thérapeutique de la cortisone et de l'A.C.T.H. *Presse Médicale*, 29 nov. 1950, 58, n° 76, p. 1337-1342.
- DEFOSSEY (B.-M.). — L'A.C.T.H. et la Cortisone. Conférence faite en novembre 1950 devant la Société Royale de Médecine d'Anvers.
- DE GENNES (L.) et MAHOUDEAU (D.). — Asthme et glandes endocrines. *Rapport du II^e Congrès Internat. de l'Asthme du Mont-Dore*, 3-5 juin 1950.

- FORSHAM, THORN, FRAWLEY and WILSON. — Studies on the functional state of the adrenal cortex during and following A.C.T.H. and cortisone therapy. *Am. Soc. Clin. Invest.*, 1^{er} mai 1950, 22.
- GLASER (J.), SIEGEL (S.-C.), GOLDSTEIN (J.-D.), MELTZER (R.-S.). — Experiences with A.C.T.H. and cortisone in treatment of asthma and eczema of infancy and childhood. *Annals of Allergy*, Minneapolis, 9, mai-juin 1951, p. 281-420, in *J.A.M.A.*, vol. 147, n° 2, 8 sept. 1951, p. 187.
- GRAU (J.), LARRAIN (C.), RODRIGUEZ (J.) et BASTERRICA (A.). — Etat asthmatique guéri par l'A.C.T.H. *Paris Médical* 1951, n° 15, p. 219.
- HARVIER (P.), COSTE (F.), TURIAF (F.), DELBARRE (F.), BASSET (G.) et CARAMANIAN (M.). — Le traitement par l'A.C.T.H. des états de mal asthmatique prolongés. Etude clinique et biologique de 12 cas. *Bull. Soc. Méd. Hôp.* 1950, 66, p. 1438.
- HARVIER (P.), TURIAF (J.), DELBARRE (F.). — L'adrénocorticotrophine hypophysaire (A.C.T.H.) dans le traitement de la crise d'asthme. *Paris Médical* 1950, 40, p. 283-285.
- HENCH. — Cortisone and A.C.T.H. in clinical medicine. *Proceed staff. Meet. Mayo Clinic*, 16 avril 1950, 25, p. 474.
- HIOCO (D.), SAMTER (E.-M.), KARK (R.-M.) and BEST (W.-R.). — The response of patients with bronchial asthma to epinephrine and to adrenocorticotrophic hormone. *Jour. Clin. Med.* 1951, 11, p. 395.
- JAQUELIN (A.). — « Les tuberculoses atypiques » (1 vol., Masson édit., 1939).
- JAQUELIN (A.), JOLY (F.) et KRAUSE (M.). — Les asthmes graves et leur problème pathogénique. *Monde Médical*, 15 octobre 1936.
- JACQUELIN (A.), ROMAN (M.) et CRAMER (J.). — Asthme et diencéphale. *Sem. Hôp. Paris*, 26 mai 1950.
- KANEE (B.), GRANT (J.-H.-B.), MALLEK (J.) and EDEN (J.). — A.C.T.H. in atopic dermatitis (infantile eczema) and asthma. *Can. Med. Ass. Jour.* 1950, 62, 5, p. 428-431.
- KRAUSE (M.). — L'état de mal asthmatique. *Thèse Paris* 1935.
- MACH (R.-S.). — Indications, contre-indications et dangers du traitement à l'A.C.T.H. et à la cortisone. *Journal Suisse de Médecine*, 1951, 88, 7, p. 155.
- MARANON. — Asthme d'origine endocrinienne. *Ann. Méd. Int.*, juillet 1932, p. 573-597.
- MARTIN (Eric). — L'emploi de l'hormone hypophysaire corticotrope (A.C.T.H.) et de la cortisone dans la pratique médicale. *Marseille Médical* 1951, n° 9, p. 397-409.
- MONCORGE (R.). — L'asthme (pathogénie, étiologie, traitement). Vigot édit., 6^e édit., 1941).
- MOUNIER-KUHN. — Asthme et glandes endocrines. *Thèse Lyon* 1926.
- O'DONNELL (W.-M.), FAJANS (S.-S.) et WEINBAUM (J.-G.). — Le cortex surrénal humain après l'administration d'A.C.T.H. et de cortisone : Modifications morphologiques. *A.M.A. Arch. Internat. Méd.*, 88, p. 28, 35 juillet 1951.
- RABOURDIN (J.). — A propos du traitement du mal asthmatique par la cortisone (4 observations). *Gaz. Méd. de France* 1951, 58, p. 1335.
- RANDOLPH (T.-G.) and ROLLINS (J.-P.). — The effect of cortisone on bronchial asthma. *Jour. Allergy*, mai 1950, 21, p. 260.

- RANDOLPH (T.-G.) and ROLLINS (J.-P.). — Adrenocorticotrophic hormona (A.C.T.H.). Its effect in bronchial asthma and ragweed hay fever. *Annals of Allergy* 1950, 8, p. 149-162.
- RANDOLPH (T.-G.) and ROLLINS (J.-P.). — Eosinophil observations in adrenocorticotrophic hormone therapy. *Proc. First Clin. A.C.T.H. conf.* 1950, p. 301 (Mote édit., Chicago).
- RANDOLPH (T.-G.) and ROLLINS (J.-P.). — Relief of allergic disease by A.C.T.H. therapy. *Proc. First Clin. A.C.T.H. conf.* 1950, p. 479-490 (Mote édit., Chicago).
- ROMERO-VELASCO (E.). — La cortico-surrénale dans les phénomènes de nature allergique. *Schweiz. Med. Wsch.* 1949, 2 avril, 79, 13, p. 295-298.
- ROSE (B.). — Studies on the effect of A.C.T.H. on eosinophilia and bronchial asthma. *Proc. First Clin. A.C.T.H.* 1950, 1, p. 491-504 (Mote J.-R. édit., Chicago).
- ROSE (B.), PARE (J.-A.), PUMP (K.) and STANFORD (R.-L.). — Preliminary report on adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) in asthma. *Can. Med. Ass. Jour.* 1950, 62, p. 6-9.
- ROSE (B.), PARE (J.-A.), PUMP (K.) and COLL. — Observations on the metabolic changes resulting from the administration of A.C.T.H. to patients with asthma and allied conditions. *Pro. 2nd Clin. A.C.T.H. conf.* 1951, 1, p. 519.
- ROSE (B.), PARE (J.-A.-P.), PUMP (K.-K.) and STANFORD (R.-L.). — The clinical effects of A.C.T.H. and cortisone in allergy and other forms of hypersensitivity. *Proc. 2nd Clin. A.C.T.H. conf.* 1951, 11, p. 414.
- SEDILLOT (J.). — Le mode d'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans les résultats obtenus et dans les risques encourus. *Le Monde Médical*, mars-avril 1952, p. 54-60.
- SEGAL (M.-S.), HERSCHFUS (J.-A.). — Pituitary adrenocorticotrophin (A.C.T.H.) in management of severe chronic bronchial asthma. *Proc. 2nd Clin. A.C.T.H. conf.* 1951, 11, p. 427.
- SHULMAN (L.-E.), MAC GEHEE, HARVEY (A.), HOWARD (J.-E.) and SCHENRICH (E.-H.). — Clinical studies with A.C.T.H. in bronchial asthma. *Proc. 2nd Clin. A.C.T.H. conf.* 1951, 11, p. 401.
- SPRAGUE, POWER, MASON, ALBERT, MATHIESON, HENCH, KENDALL, SLOCUMB and POLLEY. — Observations on the physiologic effects of cortisone and A.C.T.H. in man. *Arch. Of. Int. Med.*, fév. 1950, 85, p. 199-258.
- TARDIF (R.). — Asthme endocrinogénital traité par la Cortisone. Amélioration des signes cliniques, chute de l'éosinophilie, persistance de l'état vagotonique. *Revue du Praticien*, 28 juin 1951, n° 26, p. 313.
- TURIAF (F.), DELBARRE (F.), BASSET (G.) et CARAMANIAN (M.). — Le traitement des asthmes graves par l'A.C.T.H. *Soc. Franç. Pat. Resp.*, 19 nov. 1950.
- WINER (B.-M.), BEAKEY (J.-F.) and SEGAL (M.-S.). — A clinicopathologic study of bronchial asthma with consideration of its relationship to the « general adaptation syndrome ». *Ann. Int. Med.*, 33, 134, 1950.
- ZIZINE (L.). — Asthme et troubles endocrino-génitaux. *Thèse Paris* 1949).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
<i>Rappel des autres thérapeutiques de l'état de mal asthmatique.....</i>	11
1. Les sympathicomimétiques	11
2. La médication opiacée	12
3. La théophylline et ses dérivés	12
4. L'injection intra-veineuse de Novocaïne	13
5. La saignée	13
6. L'Ipéca	13
7. La Pyrétothérapie	14
8. L'abcès de fixation	14
9. L'acide ascorbique	14
10. Le choc insulinique	14
11. L'anesthésie générale	15
<i>La Cortisone et l'A.C.T.H.</i>	17
La Cortisone	17
L'A.C.T.H.	20
<i>Observations</i>	23
Observation I	23
Observation II	27
Observation III	30
Observation IV	34
Observation V	37
Observation VI	38
Observation VII	39
Observation VIII	44
Observation IX	48
Observation X	51
<i>Résultats</i>	59
<i>Mode d'action des hormones</i>	63
<i>Indications du traitement hormonal dans l'asthme</i>	67
CONCLUSIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	71

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.
